

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

EXJADE 90 mg filmdoboz
EXJADE 180 mg filmdoboz
EXJADE 360 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

EXJADE 90 mg filmdoboz
90 mg deferaziroxot tartalmaz filmdobozként.

EXJADE 180 mg filmdoboz
180 mg deferaziroxot tartalmaz filmdobozként.

EXJADE 360 mg filmdoboz
360 mg deferaziroxot tartalmaz filmdobozként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz

EXJADE 90 mg filmdoboz
Világoskék, ovális, mindkét oldalán domború, metszett élű filmdoboz, az egyik oldalán „NVR”, a másik oldalán „90” felirattal ellátva. A tabletták megközelítő mérete: 10,7 mm × 4,2 mm.

EXJADE 180 mg filmdoboz
Középkék, ovális, mindkét oldalán domború, metszett élű filmdoboz, az egyik oldalán „NVR”, a másik oldalán „180” felirattal ellátva. A tabletták megközelítő mérete: 14 mm × 5,5 mm.

EXJADE 360 mg filmdoboz
Sötétkék, ovális, mindkét oldalán domború, metszett élű filmdoboz, az egyik oldalán „NVR”, a másik oldalán „360” felirattal ellátva. A tabletták megközelítő mérete: 17 mm × 6,7 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az EXJADE a gyakori vértranszfúziók (≥ 7 ml/ttkg/hónap vörösvértest-koncentrátum) okozta krónikus vastúlterhelés kezelésére javallott 6 éves vagy annál idősebb, béta-thalassaemia majorban szenvedő betegek számára.

Az EXJADE-kezelés javallott továbbá a gyakori vértranszfúziók okozta krónikus vastúlterhelés kezelésére az alábbi betegcsoportok számára, ha a deferoxamin-kezelés ellenjavallt vagy elégtelen:

- béta-thalassaemia majorban szenvedő, 2-5 év közötti gyermekek, akiknél gyakori vértranszfúziók (≥ 7 ml/ttkg/hónap vörösvértest-koncentrátum) okozta krónikus vastúlterhelés áll fenn,
- béta-thalassaemia majorban szenvedő, 2 éves vagy annál idősebb gyermekek, illetve serdülők vagy felnőttek, akiknél nem gyakori vértranszfúziók (< 7 ml/ttkg/hónap vörösvértest-koncentrátum) okozta krónikus vastúlterhelés áll fenn,
- egyéb típusú vérszegénységben szenvedő, 2 éves vagy annál idősebb gyermekek, illetve serdülők vagy felnőttek.

Az EXJADE a kelátképzőt igénylő krónikus vastúlterhelés kezelésére is javallott a 10 éves vagy annál idősebb, vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómákban szenvedő betegeknek, ha a deferoxamin-kezelés ellenjavallt vagy nem megfelelő.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az EXJADE-kezelést a krónikus vastúlterhelés kezelésében jártas orvos kell, hogy megkezdje és folytassa.

Adagolás

Vértranszfúziók okozta vastúlterhelés

A kezelést körülbelül 20 egységnyi (megközelítőleg 100 ml/ttkg) vörösvértest-koncentrátum transzfúzióját követően, illetve abban az esetben javasolt megkezdni, ha a klinikai monitorozás krónikus vastúlterhelésre utal (pl. szérumferritin > 1000 mikrogramm/l). A szükséges dózist meg kell határozni (mg/ttkg-ban), majd a legközelebbi, egész tablettában megadható mennyiségre kell kerekíteni.

A vaskelátképző-kezelés célja a transzfúziók során a szervezetbe kerülő vas eltávolítása és a vastúlterhelés szükség szerinti csökkentése.

A túlzott kelátképzés kockázatának minimálisra csökkentése érdekében minden betegnél elővigyázatosság szükséges a kelátképző kezelés alatt (lásd 4.4 pont).

Az EU-ban filmtabletta és diszpergálódó tabletták formájában érhetők el deferaziroxot tartalmazó gyógyszerek, amelyek különféle márkanevek alatt, az EXJADE generikus alternatíváiként kerülnek forgalomba. A farmakokinetikai profilok eltérései miatt az EXJADE filmtablettából 30%-kal kisebb dózis szükséges az EXJADE diszpergálódó tabletták javasolt adagjához képest (lásd 5.1 pont).

1. táblázat Javasolt dózisek a transzfúzió okozta vastúlterhelés esetén

	Filmtabletta	Transzfúzió	Szérumferritin
Kezdődózis	14 mg/ttkg/nap	20 egység (körülbelül 100 ml/ttkg) vörösvértest- koncentrátum után	vagy > 1000 mikrogramm/l
Alternatív kezdődózisok	21 mg/ttkg/nap	> 14 ml/ttkg/hóna p vörösvértest- koncentrátum (kb. > 4 egység/hónap egy felnőtt esetén)	
	7 mg/ttkg/nap	< 7 ml/ttkg/hónap vörösvértest- koncentrátum (kb. < 2 egység/hónap egy felnőtt esetén)	
A deferoxaminnal jól kezelt betegeknél	A deferoxamin dózis egyharmada		
Monitorozás			Havonként
Kitűzött tartomány			500-1000 mik- rogramm/l
Korrigáló lépések (3 - 6 havonta)	Növelés 3,5-7 mg/ttkg/nap Legfeljebb 28 mg/ttkg/nap		> 2500 mikrogramm/l
	Csökkentés 3,5-7 mg/ttkg/nap A > 21 mg/ttkg/nap dózisokkal kezelt betegeknél - A célérték elérésekor		≤ 2500 mikrogramm/l 500-1000 mikrogramm/l
Maximális dózis	28 mg/ttkg/nap		
A kezelés megszakítása mérlegelendő			< 500 mikrogramm/l

Kezdődózis

Az EXJADE filmtabletta javasolt napi kezdődózisa 14 mg/testtömegkilogramm.

Az EXJADE filmtabletta 21 mg/ttkg kezdődózisának alkalmazása megfontolandó olyan betegek esetében, akiknél a cél az emelkedett vasszint csökkentése, és akik havonta több mint 14 ml/kg vörösvértestkoncentrátum-transzfúziót kapnak (felnőtt beteg esetében ez megközelítőleg havonta > 4 egységnek felel meg).

Az EXJADE filmtabletta 7 mg/ttkg kezdődózisának alkalmazása megfontolandó olyan betegek esetében, akiknél nem szükséges a vasszint csökkentése, és akik havonta kevesebb mint 7 ml/ttkg vörösvértestkoncentrátum-transzfúziót kapnak (felnőtt beteg esetében ez megközelítőleg havonta < 2 egységnek felel meg). A kezelésre adott választ monitorozni kell, és elégtelen hatásosság esetén a dózis emelése megfontolandó (lásd 5.1 pont).

A deferoxamin-kezeléssel jól karban tartott betegek számára az EXJADE filmtabletta javasolt kezdődózisa a deferoxamin dózisának az egyharmada (pl. ha egy beteg hetente 5 napig 40 mg/ttkg/nap deferoxamint (vagy annak megfelelő dózist) kap, az EXJADE filmtablettára való átállításkor a javasolt kezdődózis 14 mg/ttkg/nap lenne). Amennyiben ez alapján a napi dózis kevesebb 14 mg/testtömegkilogrammnál, a kezelésre adott választ monitorozni kell, és elégtelen hatásosság esetén a dózis emelése megfontolandó (lásd 5.1 pont).

Dózismódosítás

Javasolt a szérumferritinszintet havonta ellenőrizni, és az EXJADE filmtabletta dózisát szükség esetén 3-6 havonta módosítani kell a szérumferritinszint függvényében. A dózismódosítást 3,5-7 mg/ttkg-os lépésként lehet elvégezni, és az adott beteg kezelésre adott válaszához, valamint a terápiás célkitűzéshez (a vastartalom fenntartása vagy a vastúlterhelés csökkentése) kell igazítani. A 21 mg/ttkg-os dózissal nem megfelelően kontrollált betegeknél (pl. a szérumferritinszint tartósan 2500 mikrogramm/l felett van, és az idő múlásával nem mutat csökkenő tendenciát) mérlegelhető a legfeljebb 28 mg/ttkg-os dózisok alkalmazása. Az EXJADE diszpergálódó tabletták 30 mg/ttkg-os meghaladó dózissal hosszú távú alkalmazásának hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatban lefolytatott klinikai vizsgálatokból származó rendelkezésre álló adatok jelenleg korlátozottak (264 beteg, akiket a dózis emelése után átlagosan 1 éven át követtek). Ha a legfeljebb 21 mg/ttkg-os dózissal (a filmtabletta azon dózisa, amely egyenértékű a diszpergálódó tabletták 30 mg/ttkg-os dózisával) a haemosiderosis csak nagyon csekély mértékben javul, akkor vélhetően a dózis további emelésével (maximum 28 mg/ttkg-ig) sem érhető el megfelelő hatás, és alternatív terápiás lehetőségek mérlegelhetők. Ha a 21 mg/ttkg-nál magasabb dózissal nem érhető el kielégítő hatás, akkor a kezelést ezzel a dózissal nem szabad folytatni, és amennyiben lehetséges, alternatív terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. 28 mg/ttkg feletti dózisok alkalmazása nem javasolt, mivel ennél magasabb dózisok mellett korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont).

A 21 mg/ttkg-nál nagyobb dózissal kezelt betegeknél a dóziscsökkentés 3,5-7 mg/ttkg-os lépésekben mérlegelendő, ha a beállítás sikerült (pl. a szérumferritinszint tartósan legfeljebb 2500 mikrogramm/l, és az idő múlásával csökkenő tendenciát mutat). Azoknál a betegeknél, akiknek a szérumferritinszintje elérte a célértéket (ez rendszerint 500 és 1000 mikrogramm/l között van), azoknál a szérumferritinszint kitűzött tartományon belül tartásához és a túlzott kelátképzés kockázatának minimálisra csökkentése érdekében a dóziscsökkentés 3,5-7 mg/ttkg-os lépésekben mérlegelendő. Amennyiben a szérumferritin szintje következetesen 500 mikrogramm/l alatti, meg kell fontolni a kezelés megszakítását (lásd 4.4 pont).

Vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómák

A kelátképző kezelést csak akkor szabad elkezdni, amikor bizonyíték van a vastúlterhelésre (a máj vaskoncentrációja [LIC] ≥ 5 mg Fe/g száraz tömeg [dw] vagy a szérumferritin következetesen > 800 mikrogramm/l). A máj vaskoncentrációja a vastúlterhelés meghatározásának preferált módszere, és amikor csak lehetséges, ez használandó. A fokozott kelátképzés kockázatának minimálisra csökkentése érdekében a kelátképző kezelés alatt minden betegnél elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

Az EU-ban filmtabletta és diszpergálódó tabletták formájában érhető el deferaziroxot tartalmazó gyógyszerek, amelyek különféle márkanevek alatt, az EXJADE generikus alternatíváiként kerülnek forgalomba. A farmakokinetikai profilok eltérései miatt az EXJADE filmtablettából 30%-kal kisebb dózis szükséges az EXJADE diszpergálódó tabletták javasolt adagjához képest (lásd 5.1 pont).

2. táblázat Javasolt dózisok a nem transzfúzió-dependens thalassaemia szindrómák esetén

	Filmtabletta	A máj vaskoncentrációja (LIC)*	Szérumferritin
Kezdődózis	7 mg/ttkg/nap	≥ 5 mg Fe/g dw	vagy > 800 mikrogramm/l
Monitorozás			Havonként
Korrigáló lépések (3-6 havonta)	Növelés 3,5-7 mg/ttkg/nap	≥ 7 mg Fe/g dw	vagy > 2000 mikrogramm/l
	Csökkentés 3,5-7 mg/ttkg/nap	< 7 mg Fe/g dw	vagy ≤ 2000 mikrogramm/l
Maximális dózis	14 mg/ttkg/nap Felnőttek esetén		
	7 mg/ttkg/nap Gyermekek és serdülők esetén	nem mérték	és ≤ 2000 mikrogramm/l
	7 mg/ttkg/nap Felnőttek, valamint gyermekek és serdülők esetén egyaránt		
A kezelés megszakítása		< 3 mg Fe/g dw	vagy < 300 mikrogramm/l
Ismételt kezelés			Nem javasolt

* A vastúlterhelés meghatározására a máj vaskoncentrációja (LIC) a preferált módszer.

Kezdődózis

Az EXJADE filmtabletta javasolt kezdő napi dózisa a vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómákban szenvedő betegeknél 7 mg/ttkg.

Dózismódosítás

A beteg kezelésre adott válaszreakciójának értékelése és a túlzott kelátképzés kockázatának minimálisra csökkentése érdekében a szérumferritin havonkénti monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont). A kezelés minden 3-6. hónapja után a dózis 3,5-7 mg/ttkg-os lépésekben történő emelését kell mérlegelni, ha a betegnél a máj vaskoncentrációja ≥ 7 mg Fe/g száraz tömeg, vagy ha a szérumferritin következetesen > 2000 mikrogramm/l, és nem mutat csökkenő tendenciát, valamint a beteg jól tolerálja a gyógyszert. Az EXJADE filmtabletta 14 mg/ttkg-nál magasabb dózisa nem javasoltak, mivel az ezt a szintet meghaladó dózisokkal a vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómákban szenvedő betegekkel nincs tapasztalat.

Az olyan gyermek- vagy serdülőkorú, valamint felnőtt betegeknél, akiknél nem történt meg a máj vaskoncentrációjának a mérése, és a szérumferritin ≤ 2000 mikrogramm/l, az EXJADE filmtabletta dózisa nem haladhatja meg a 7 mg/ttkg-ot.

Azoknál a betegeknél, akiknél a dózist > 7 mg/ttkg-ra emelték, a dózis 7 mg/ttkg-ra vagy az alá történő csökkentése javasolt, ha a máj vaskoncentrációja < 7 mg Fe/g száraz tömeg vagy a szérumferritin ≤ 2000 mikrogramm/l.

A kezelés abbahagyása

Amikor sikerült kielégítő vasszintet elérni a szervezetben (a máj vaskoncentrációja < 3 mg Fe/g száraz tömeg vagy a szérumferritin < 300 mikrogramm/l), akkor a kezelést le kell állítani. Nincs a szervezet megfelelő vasszintjének elérése utáni, a vas ismételt felhalmozódását követő, újabb kezelésre vonatkozó adat, ezért az ismételt kezelés nem javasolható.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 év)

Idősek esetében a javasolt adagolás megfelel a fent leírtaknak. A klinikai vizsgálatokban az időseknél nagyobb gyakorisággal észleltek mellékhatásokat, mint a fiatalabb betegeknél (különösen hasmenés esetén), és náluk gondosan figyelni kell a mellékhatásokat, amelyek dózismódosítást is szükségessé tehetnek.

Gyermekek és serdülők

Vértranszfúziók okozta vastúlterhelés:

Gyermekgyógyászati (2-17 éves), vértranszfúziók okozta vastúlterheléses betegek esetében a javasolt adagolás ugyanaz, mint a felnőtteknél (lásd 4.2 pont). A beteg kezelésre adott válaszreakciójának értékelése és a túlzott kelátképzés kockázatának minimálisra csökkentése érdekében a szérumferritinszint havonkénti monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont). A gyermekek, illetve serdülők testtömegének időbeni változását figyelembe kell venni az alkalmazott dózis kiszámításakor.

2 és 5 év közötti, vértranszfúziók okozta vastúlterheléses gyermekek esetén az expozíció alacsonyabb, mint felnőtteknél (lásd 5.2 pont). Ebben a betegcsoportban ennek megfelelően nagyobb dózisokra lehet szükség, mint a felnőtteknél. A kezdődózis azonban megfelel a felnőtteknél alkalmazandónak, majd a dózist egyedileg kell titrálni.

Vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómák:

Vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómákban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél az EXJADE filmtabletta dózisa nem haladhatja meg a 7 mg/ttkg-ot. Ezeknél a betegeknél a fokozott kelátképzés elkerülése érdekében a hepaticus vaskoncentrációk és a szérumferritinszint szorosabb monitorozása feltétlenül szükséges (lásd 4.4 pont). Ezen kívül, amikor a szérumferritin ≤ 800 mikrogramm/l, a szérumferritin havi mérése mellett a máj vaskoncentrációját háromhavonta kell ellenőrizni.

0-23 hónapos korú gyermekek:

Az EXJADE biztonságosságát és hatását 0-23 hónapos korú gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Vesekárosodás

Az EXJADE alkalmazását nem vizsgálták vesekárosodásban szenvedő betegeknél, így ellenjavallt, ha a beteg kreatinin-clearance-ének becsült értéke < 60 ml/perc (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Az EXJADE nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh osztályozás szerinti C stádium). A közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh osztályozás szerinti B stádium) betegeknél a dózist jelentősen csökkenteni kell, majd ez fokozatosan növelhető a normál májfunkcióval rendelkező betegek számára javasolt kezelési dózis 50%-áig (lásd 4.4 és 5.2 pont). Az EXJADE ezeknél a betegeknél körültekintéssel alkalmazandó. A májfunkciót minden betegnél ellenőrizni kell a kezelés megkezdése előtt, az első hónap alatt kéthetente, majd azt követően havonta (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A filmtablettát egészben, egy kevés vízzel kell lenyelni. Azoknak a betegeknél, akik nem képesek egészben lenyelni a tablettákat, a filmtabletta összetörhető, és beadható a teljes dózis lágy ételre, pl. joghurtra vagy almaszószra (almapürére) rászórva. A dózist azonnal és teljes egészében el kell fogyasztani, és nem szabad későbbi felhasználásra tárolni.

A filmtablettát naponta egyszer, lehetőség szerint minden nap ugyanabban az időben kell bevenni, és bevehető éhgyomorra vagy könnyű étkezés során is (lásd 4.5 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Kombináció egyéb vaskelátképző kezeléssel, mivel az ilyen kombinációk biztonságossága nem bizonyított (lásd 4.5 pont).

A kreatinin-clearance becsült értéke < 60 ml/perc.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vesefunkció

A deferazirox alkalmazását csak olyan betegeknél vizsgálták, akiknek a kiindulási szérumkreatinin-szintje az életkorspecifikus normáltartományon belüli volt.

Klinikai vizsgálatok során a betegek körülbelül 36%-ánál beszámoltak a szérumkreatinin-szint $> 33\%$ -os, ≥ 2 egymást követő alkalommal észlelt, esetenként a normáltartomány felső határát meghaladó mértékű emelkedéséről. Ezen változások dóziszfüggők voltak. A kreatininszint emelkedését mutató betegek körülbelül kétharmadánál a kreatininszint a gyógyszer dózisének módosítása nélkül a 33%-os szint alá csökkent. A betegek fennmaradó egyharmadánál a szérumkreatinin-szint emelkedése nem minden esetben reagált jól a dózis csökkentésére vagy a kezelés megszakítására. Bizonyos esetekben, a dóziscsökkentés után mindössze a szérumkreatinin-szint stabilizálódását figyelték meg. A forgalomba hozatalt követően a deferazirox alkalmazásakor beszámoltak akut veseelégtelenség előfordulásáról (lásd 4.8 pont). A forgalomba hozatalt követően a vesefunkció romlása néhány esetben átmeneti vagy tartós dialízist igénylő veseelégtelenséghez vezetett.

A szérumkreatinin-szint emelkedésének oka nem tisztázott. A szérumkreatinin-szint monitorozására különös figyelmet kell fordítani az olyan betegeknél, akik egyidejűleg a veseműködést rontó gyógyszereket kapnak, és azoknál a betegeknél, akik nagy dózisban kapnak deferaziroxot, és/vagy kis mennyiségű transzfúziót kapnak (havonta < 7 ml/ttkg vörösvértest-koncentrátum vagy havonta < 2 egység felnőtt beteg esetében). Bár a klinikai vizsgálatokban az EXJADE diszpergálódó tablettá 30 mg/ttkg-ot meghaladó dózisokra történő dózisemelése után nem észlelték a renális nemkívánatos események gyakoribbá válását, a 21 mg/ttkg-ot meghaladó filmtablettaadagok esetén a renális nemkívánatos események fokozott kockázata nem zárható ki.

A szérumkreatinin-szintet javasolt két alkalommal megmérni a kezelés megkezdése előtt. **A szérumkreatinin-szintet, a kreatinin-clearance-t** (melyet felnőttekben a Cockcroft–Gault- vagy MDRD-képlet, míg gyermekeknél a Schwartz-képlet alapján kell számolni) és/vagy a cisztatin C plazmaszintjét **a kezelés előtt, az EXJADE-kezelés megkezdése vagy módosítása (beleértve a gyógyszerformaváltást is) utáni első hónapban hetente, a későbbiekben pedig havonta ellenőrizni kell.** Előzetesen fennálló vesebetegségben szenvedő, illetve a vesefunkciókat csökkentő gyógyszereket kapó betegek esetében a szövődmények kockázata fokozódhat. Hasmenés, illetve hányás kialakulása esetén gondot kell fordítani a betegek megfelelő hidráltóságának fenntartására.

A forgalomba hozatalt követően a deferazirox-kezelés során előforduló metabolikus acidózisról számoltak be. Ezeknek a betegeknél a többsége vesekárosodásban, renális tubulopathiában (Fanconi-szindrómában) vagy hasmenésben, illetve olyan betegségben szenvedett, amelyben a sav-bázis egyensúly zavara ismert szövődmény. Ezeknél a betegcsoportoknál klinikailag indokolt esetben monitorozni kell a sav-bázis egyensúlyt. Mérlegelni kell az EXJADE-kezelés megszakítását azoknál a betegeknél, akiknél metabolikus acidózis alakul ki.

A forgalomba hozatalt követően a deferazirox-kezelésben részesülő betegeknel, elsősorban gyermekeknel beszámoltak súlyos renalis tubulopathia (Fanconi-szindróma), illetve veseelégtelenség előfordulásáról, amelyek a hyperammonaemiás encephalopathia révén a tudatállapot változását idézték elő. Amennyiben az EXJADE-kezelés mellett mással nem magyarázható mentális állapotváltozás alakul ki, fontos, hogy felmerüljön a hyperammonaemiás encephalopathia lehetősége, és készüljön ammóniaszint-vizsgálat.

3. táblázat Dózismódosítás és a kezelés megszakítása a veseműködés monitorozása esetén

	Szérumkreatinin-szint		Kreatinin-clearance
A kezelés megkezdése előtt	kétszer (2 ×)	és	egyszer (1 ×)
Ellenjavallt			< 60 ml/perc
Monitorozás			
- Első hónap a kezelés elkezdése vagy a dózis módosítása (beleértve a gyógyszerforma-váltást is) után	hetente	és	hetente
- Azt követően	havonként	és	havonként
A napi adag 7 mg/ttkg/nap-pal történő csökkentése (filmtabletta esetén), <i>ha az alábbi renalis paraméterek észlelhetők két, egymást követő kontrollvizsgálat alkalmával, és nem tulajdoníthatók más okoknak</i>			
Felnőttek	> 33%-kal a kezelés előtti átlag felett	és	Az LLN* (< 90 ml/perc) alá történő csökkenése
Gyermekek és serdülők	Nagyobb mint az életkornak megfelelő ULN**	és/vagy	Az LLN* (< 90 ml/perc) alá történő csökkenése
A dózis csökkentése után a kezelés megszakítása, ha			
Felnőttek, valamint gyermekek és serdülők	> 33%-kal a kezelés előtti átlag felett marad	és/vagy	Az LLN* (< 90 ml/perc) alá történő csökkenése
*LLN: a normálérték alsó határa (lower limit of the normal range)			
**ULN: a normálérték felső határa (upper limit of the normal range)			

Az egyéni klinikai körülményektől függően a kezelés újra elkezdhető.

A dózis csökkentése vagy az adagolás felfüggesztése is mérlegelhető, ha kóros értékek jelennek meg a renalis tubularis funkciót jelző markerek szintjében, és/vagy ha az klinikailag indokolt:

- proteinuria (a kezelés elkezdése előtt, majd azt követően havonként vizsgálatot kell végezni).
 - glycosuria a nem cukorbetegknél, és alacsony kálium-, foszfát-, magnézium- vagy húgysavszint a szérumban, phosphaturia, aminoaciduria (szükség szerint monitorozni kell).
- Renalis tubulopathiát elsősorban az EXJADE-del kezelt, béta-thalassaemiás gyermekeknel és serdülőknél jelentettek.

A betegeket nefrológushoz kell utalni, és további speciális vizsgálatok (például vesebiopszia) mérlegelhetők, ha a dóziscsökkentés és a kezelés megszakítása ellenére az alábbiak jelentkeznek:

- a szérumkreatinin-szint jelentősen emelkedett marad, és
- a vesefunkció egyéb markerében bekövetkező tartós eltérés (pl. proteinuria, Fanconi-szindróma).

Májfunkció

A deferazirox-kezelésben részesülő betegeknél megfigyelték a májfunkciós laborvizsgálatok eredményeinek emelkedését. A forgalomba hozatalt követően májelégtelenség eseteit jelentették, ami néhány esetben halálos kimenetelű volt. A deferazirox-kezelésben részesülő betegeknél, különösen a gyermekeknél előfordulhatnak a hyperammonaemiás encephalopathiával összefüggésben kialakuló tudatállapot-változással járó súlyos formák is. Amennyiben az EXJADE-kezelés alatt mással nem magyarázható mentális állapotváltozás alakul ki, fontos, hogy felmerüljön a hyperammonaemiás encephalopathia lehetősége, és készüljön ammóniaszint-vizsgálat. Folyadékvesztéssel járó események (például hasmenés vagy hányás) esetén ügyelni kell a betegek megfelelő hidrálására, különösen akut megbetegedésben szenvedő gyermekek esetében. A májelégtelenségről szóló jelentések többsége olyan betegeket érintett, akiknek komoly társbetegségük volt, beleértve a korábbi krónikus májbetegségeket (beleértve a cirrhosist és a hepatitis C-t) és a többszervi elégtelenséget. A deferazirox elősegítő vagy súlyosbító tényezőként játszott szerepe nem zárható ki (lásd 4.8 pont).

A kezelés megkezdése előtt, az első hónapban kéthetente és utána havonta a szérumtranszaminázok, bilirubin és alkalikus foszfatáz szintjének ellenőrzése javasolt. A szérumtranszamináz-szint más okkal nem magyarázható, tartós és progresszív emelkedése esetén az EXJADE-kezelést meg kell szakítani. A kóros májfunkciós eredmények okának azonosítását követően, illetve ha a kóros értékek rendeződnek, megfontolható a kezelés körültekintő újraindítása alacsonyabb dózissal, és fokozatos dózisémeléssel.

Az EXJADE alkalmazása nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh osztályozás szerinti C stádium) betegeknél (lásd 5.2 pont).

4. táblázat A javasolt biztonságossági monitorozás összegzése

Teszt	Gyakoriság
Szérumkreatinin	A kezelés megkezdése előtt két alkalommal A kezelés első hónapjában, valamint a dózismódosítás (beleértve a gyógyszerforma-váltást is) utáni első hónap során hetente A későbbiekben havonta
Kreatinin-clearance és/vagy cisztatin C-plazmaszint	A kezelés megkezdése előtt A kezelés első hónapjában, illetve a dózis módosítása (beleértve a gyógyszerforma-váltást is) utáni első hónapban hetente A későbbiekben havonta
Proteinuria	A kezelés megkezdése előtt A későbbiekben havonta
Renalis tubularis funkciók egyéb markerei (mint például: glycosuria nem cukorbetegéknél és alacsony szérumkáliumszint, -foszfátszint, -magnéziumszint, illetve -húgysavszint, phosphaturia, aminoaciduria)	Szükség szerint
Szérumtranszamináz, -bilirubin, alkalikus foszfatáz	A kezelés megkezdése előtt A kezelés első hónapjában kéthetente A későbbiekben havonta
Hallás- és szemészeti vizsgálat	A kezelés megkezdése előtt A későbbiekben évente
Testsúly, testmagasság és a nemi érés	A kezelés megkezdése előtt Gyermekek esetében évente

Rövid életkilátású betegeknél (pl. nagy kockázatú myelodysplasiás szindróma), különösen, ha a társbetegségek megnövelhetik a nemkívánatos események kockázatát, az EXJADE előnye korlátozott és kisebb lehet a kockázathoz képest. Ezért az EXJADE nem ajánlott ezen betegek esetében.

Idősek esetében körültekintőnek kell lenni a mellékhatások (különösen a hasmenés) magasabb előfordulási gyakorisága miatt.

A vértranszfúziótól nem függő talassaemia szindrómákban szenvedő gyermekek és serdülők esetében az adatok nagyon korlátozottak (lásd 5.1 pont). Következésképp gyermekeknél és serdülőknél az EXJADE-kezelést a mellékhatások észlelése, és a vasterhelés követése érdekében szorosan monitorozni kell. Ezen felül, mielőtt a vértranszfúziótól nem függő talassaemia szindrómákban szenvedő, erősen vastúlterhelt gyermekgyógyászati beteget EXJADE-del kezeli, a kezelőorvosnak tisztában kell azzal lennie, hogy az ilyen betegeknél a hosszú távú kezelés következményei jelenleg nem ismertek.

Az emésztőrendszer betegségei

A deferaziroxot kapó betegeknél, köztük gyermekeknél és serdülőknél is beszámoltak a tápcsatorna felső szakaszán kialakuló fekélyről és vérzésről. Néhány betegnél multiplex fekélyeket észleltek (lásd 4.8 pont). Beszámoltak emésztőrendszeri perforációval szövődött fekélyek előfordulásáról. Emellett vannak halálos kimenetelű gastrointestinalis vérzésekről szóló beszámolók, főként olyan idős betegeknél, akik malignus haematológiai betegségben szenvedtek és/vagy a thrombocytaszámuk alacsony volt. Az EXJADE-kezelés alatt az orvosoknak és a betegeknek is folyamatosan figyelniük kell a gastrointestinalis fekélyekre és vérzésre utaló jeleket és tüneteket. Ha emésztőrendszeri fekély vagy vérzés fordulna elő, az EXJADE-kezelést le kell állítani és azonnal további vizsgálatot és kezelést kell kezdeni. Elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik az EXJADE-et olyan hatóanyagokkal szedik együtt, melyeknek ismert az ulcerogén potenciálja, például a nem szteroid gyulladáscsökkentők, a kortikoszteroidok vagy a szájon át alkalmazott biszfoszfonátok az antikoagulánsokat kapó és az olyan betegeknél, akiknek a thrombocytaszáma $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/l$) alatt van (lásd 4.5 pont).

Bőrbetegségek

Az EXJADE-kezelés során bőrkiütések jelentkezhetnek. A kiütés az esetek többségében spontán megszűnik. Amennyiben szükségessé válik a kezelés megszakítása, a kiütés megszűnése után a kezelést újra lehet indítani, alacsonyabb dózissal és fokozatos dóziszemeléssel. Súlyos esetekben a kezelés újraindításakor egyidejűleg, rövid ideig orális szteroid-kezelést is lehet alkalmazni. Súlyos cutan mellékhatásokat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxicus epidermalis necrolyst (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) jelentettek, ami életveszélyes vagy halálos kimenetelű lehet. Ha valamilyen súlyos cutan mellékhatás gyanúja áll fenn, az EXJADE adását azonnal le kell állítani, és azt nem szabad újra elkezdeni. A gyógyszerfelírás időpontjában a betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók okozta jelekről és tünetekről, és szorosan monitorozni kell őket.

Túlérzékenységi reakciók

A deferazirox-kezelésben részesülő betegeknél ritka esetekben beszámoltak súlyos túlérzékenységi reakciókról (úgy mint anafilaxia vagy angioödéma), a reakciók az esetek többségében a kezelés megkezdését követő első hónapon belül jelentkeztek (lásd 4.8 pont). Amennyiben ilyen reakciók lépnek fel, az EXJADE-kezelést fel kell függeszteni, és a beteget megfelelő orvosi ellátásban kell részesíteni. Az anaphylaxiás shock kockázata miatt a deferaziroxot nem szabad újra elkezdeni azoknál a betegeknél, akiknél túlérzékenységi reakciót tapasztaltak (lásd 4.3 pont).

Látás és hallás

Beszámoltak a hallószervet (halláscsökkenés) és a látószervet (lencsehomály) érintő zavarokról (lásd 4.8 pont). A kezelés megkezdése előtt, majd rendszeres időközönként (12 havonta) hallás- és szemészeti vizsgálat (beleértve a szemfenékvizsgálatot) elvégzése javasolt. Amennyiben a kezelés során bármilyen zavart észlelnek, megfontolandó a dózis csökkentése vagy a kezelés megszakítása.

Vérképzőszervi betegségek

A deferaziroxszal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően leukopeniáról, thrombocytopeniáról vagy pancytopeniáról (illetve ezeknek a cytopeniáknak a súlyosbodásáról) és súlyosbodó anaemiáról számoltak be. A betegek többségének korábban olyan hematólógiai betegsége volt, mely gyakran csontvelő-elégtelenséggel jár. Mindazonáltal nem zárható ki, hogy a kezelés hozzájárul vagy súlyosbítja ezt az állapotot. Azoknál a betegeknél, akiknél tisztázatlan eredetű cytopenia alakul ki, mérlegelni kell a kezelés megszakítását.

További szempontok

A szérumszintet havonta javasolt ellenőrizni a kezelésre adott válasz értékelése és a túlzott kelátképzés elkerülése céljából (lásd 4.2 pont). A dózis csökkentése vagy a vese- és májfunkció és a szérumszint szorosabb monitorozása javasolt a nagyobb dózissal végzett kezelési periódusok alatt, valamint akkor, amikor a szérumszint közel van a kitűzött tartományhoz. Amennyiben a szérumszint következetesen alacsonyabb, mint 500 mikrogramm/l (vértranszfúziók okozta vastúlterhelésben) vagy alacsonyabb mint 300 mikrogramm/l (vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómákban), megfontolandó a kezelés megszakítása.

A szérumszint- és szérumszint, valamint a szérumszint-szintek ellenőrzéseinek eredményeit fel kell jegyezni, és rendszeresen értékelni kell a tendenciák észrevétele érdekében.

Két klinikai vizsgálatban a legfeljebb 5 évig tartó deferazirox-kezelés nem befolyásolta a kezelt gyermekek növekedését és nemi érését (lásd 4.8 pont). Mindamellet általános óvintézkedésként, a transzfúziós vastúlterhelés miatt kezelt gyermekek gondozása során a kezelés előtt és rendszeres időközönként (12 havonta) javasolt ellenőrizni a testtömeget, a testmagasságot és a nemi érést.

A szív működés rendellenességei a súlyos vastúlterhelés ismert szövődései. Hosszú távú EXJADE-kezelés esetén a súlyos vastúlterhelésben szenvedő betegeknél monitorozni kell a szív működést.

Segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A deferazirox biztonságossága egyéb vaskelátorokkal kombinációban alkalmazva nem bizonyított, ezért nem alkalmazható egyéb vaskelátor-kezeléssel kombinációban (lásd 4.3 pont).

Kölsönhatás étellel

A deferazirox filmtabletta C_{max} -értéke emelkedett (29%-kal) az olyan étkezés során történő bevétellel, amikor magas zsírtartalmú ételeket fogyasztottak. Az EXJADE filmtabletta bevehető éhgyomorral vagy könnyű étkezés közben, lehetőleg minden nap azonos időpontban (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Az EXJADE szisztémás expozícióját vélhetőleg csökkentő szerek

A deferazirox metabolizmusa az UGT-enzimektől függ. Egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban a deferazirox (egyetlen 30 mg/ttkg-os dózis, diszpergálódó tabletták formájában) és az erős UGT-induktor rifampicin (napi 600 mg-os ismételt dózis) együttes alkalmazása a deferazirox-expozíció 44%-os csökkenését eredményezte (90%-os CI: 37%-51%). Ezért az EXJADE és az erős UGT-induktorok (pl. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, ritonavir) egyidejű alkalmazása az EXJADE hatásosságának csökkenését eredményezheti. Ilyen kombinációs kezelés során és után monitorozni kell a beteg szérumszintjét, és az EXJADE dózisát szükség szerint módosítani kell.

Az enterohepatikus körforgás mértékének megállapítására irányuló mechanisztikus vizsgálatban a kolesztiramin szignifikánsan csökkentette a deferazirox-expozíciót (lásd 5.2 pont).

Kölsönhatás midazolámmal és más, a CYP3A4-en keresztül metabolizálódó anyagokkal

Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban a deferazirox diszpergálódó tabletták és a midazolám (egy CYP3A4-tesztsubstrát) együttes alkalmazása a midazolám-expozíció 17%-os csökkenését eredményezte (90%-os CI: 8%-26%). Klinikai körülmények között ez a hatás még kifejezettebb lehet. Ezért a hatásosság csökkenésének lehetősége miatt körültekintően kell eljárni, ha a deferaziroxot a CYP3A4-en keresztül metabolizálódó hatóanyagokkal kombinálják (pl. ciklosporin, szimvasztatin, hormonális fogamzásgátló szerek, bepridil, ergotamin).

Kölcsönhatás repagliniddel és más, a CYP2C8-on keresztül metabolizálódó anyagokkal

Egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban, a deferazirox, mint mérsékelt CYP2C8-gátló (30 mg/ttkg/nap, diszpergálódó tablettá formájában), és a CYP2C8 szubsztrátjának a repaglinidnek egyetlen 0,5 mg-os dózisban történő együttes alkalmazása a repaglinid AUC-értékének 2,3-szeresére (90%-os CI [2,03-2,63]) és C_{max} 1,6-szeresére (90%-os CI [1,42-1,84]) történő emelkedését eredményezte. Mivel 0,5 mg repaglinidnél magasabb dózis esetén kölcsönhatást nem vizsgáltak, a deferazirox repagliniddel történő együttes adását kerülni kell. Amennyiben az egyidejű alkalmazás elkerülhetetlen, gondos klinikai követés és vércukorszint-ellenőrzés szükséges (lásd 4.4 pont). Nem zárható ki gyógyszerkölcsönhatás a deferazirox és más CYP2C8-szubsztrátok (pl. paklitaxel) között.

Kölcsönhatás teofillinnel és más, a CYP1A2-n keresztül metabolizálódó anyagokkal

Egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban a deferazirox, mint CYP1A2-gátló (30 mg/ttkg/nap ismételt dózisa, diszpergálódó tablettá formájában) és a CYP1A2-szubsztrát teofillin (egyszeri, 120 mg-os dózis) együttes alkalmazása a teofillin AUC-értékének 84%-os emelkedését eredményezte (90%-os CI: 73%-95%). Az egyszeri dózis C_{max} -értéke változatlan volt, de tartós adagolás mellett a teofillin C_{max} -értékének emelkedése várható. Ezért a deferazirox teofillinnel történő együttadása nem javasolt. A deferazirox és a teofillin együttes alkalmazásakor mérlegelni kell a teofillin-koncentráció monitorozását és a teofillin dózisének a csökkentését. A deferazirox és más CYP1A2-szubsztrátok közötti interakció nem zárható ki. Az elsősorban a CYP1A2 által metabolizált, valamint a szűk terápiás indexű hatóanyagok (pl. klozapin, tizanidin) esetén ugyanazok a javaslatok alkalmazandók, mint a teofillin esetén.

További információk

Nem végeztek szabályos vizsgálatokat a deferazirox és az alumíniumtartalmú savkötő készítmények egyidejű alkalmazására vonatkozóan. Bár a deferazirox affinitása az alumíniumhoz kisebb, mint a vashoz, a deferaziroxot nem javasolt alumíniumtartalmú savkötő készítményekkel együtt szedni (lásd 4.4 pont).

A deferazirox közismerten ulcerogén potenciállal rendelkező hatóanyagokkal, mint például nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel (beleértve a nagy dózisban adott acetilszalicilsavat is), kortikoszteroidokkal vagy szájon át alkalmazott biszfoszfonátokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti a gastrointestinalis toxicitás kockázatát (lásd 4.4 pont) A deferazirox antikoagulánsokkal történő együttadása fokozhatja a gastrointestinalis vérzés kockázatát. A deferazirox ezen hatóanyagokkal történő kombinációjakor szoros klinikai ellenőrzés szükséges.

A deferazirox és a buszulfán egyidejű alkalmazása a buszulfán-expozíció növekedéséhez (görbe alatti terület, AUC) vezetett, de a kölcsönhatás mechanizmusa jelenleg még nem ismert. Amennyiben lehetséges, az esetleges dózismódosítás érdekében el kell végezni a buszulfán teszt dózisének farmakokinetikai értékelését (AUC, clearance).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A deferazirox terhesség során történő alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Állatkísérletek során bizonyos mértékű reproduktív toxicitást igazoltak az anya számára toxikus szintek mellett (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert.

Elővigyázatosságból az EXJADE alkalmazása terhességben csak akkor javasolt, ha egyértelműen szükséges.

Az EXJADE csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát (lásd 4.5 pont).

Szoptatás

Állatkísérletekben a deferazirox gyorsan és nagymértékben kiválasztódott az anyatejbe. Nem figyeltek meg az utódokra gyakorolt hatásokat. Nem ismert, hogy a deferazirox kiválasztódik-e a humán anyatejbe. EXJADE-kezelés mellett nem javasolt a szoptatás.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre termékenységre vonatkozó humán adatok. Állatoknál nem figyeltek meg a hímek vagy nőtények termékenységére gyakorolt nemkívánatos hatásokat (lásd 5.3 pont). A fogamzóképes nőknek javasolt, hogy az EXJADE alkalmazásakor kiegészítő vagy alternatív, nem hormonális fogamzásgátló módszereket alkalmazzanak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az EXJADE kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azon betegek számára, akiknél nem gyakori mellékhatásként szédülés jelentkezik, körültekintés javasolt gépjárművezetés, illetve gépek kezelése esetén (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A felnőtt, valamint a pediátriai betegek hosszú távú, a deferazirox diszpergálódó tablettával lefolytatott klinikai vizsgálatok során végzett kezelések kapcsán leggyakrabban jelentett mellékhatások többek között az emésztőrendszeri zavarok (elsősorban hányinger, hányás, hasmenés vagy hasfájás), valamint a bőrkiütés. Hasmenésről gyakrabban számoltak be a 2-5 éves kor közötti gyermekeknél és időseknél. Ezek a mellékhatások dóziszfüggők, rendszerint enyhék vagy közepesen súlyosak, általában átmenetiek, és rendszerint a kezelés folytatása esetén is rendeződnek.

A klinikai vizsgálatok alatt a szérumkreatinin-szint dóziszfüggő emelkedése fordult elő a betegek megközelítőleg 36%-ánál, mindazonáltal a legtöbb a normál tartományon belül maradt. A kezelés első éve alatt mind a gyermekgyógyászati, mind a felnőtt, béta-thalassaemiában és vastúlterhelésben szenvedő betegeknél az átlagos kreatinin-clearance csökkenését figyelték meg, de bizonyíték van arra, hogy a kezelés későbbi éveiben ez nem csökken tovább. A hepaticus transzaminázok szintjének emelkedéséről számoltak be. A renalis és hepaticus paraméterek tervezett biztonságossági monitorozása javasolt. A hallást (csökkent hallás) és a látást érintő zavarok (lencsehomály) nem gyakoriak, és az évenkénti vizsgálatuk szintén javasolt (lásd 4.4 pont).

Az EXJADE alkalmazása mellett súlyos cutan mellékhatásokat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) jelentettek (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások az alábbi táblázatban a következő kategóriák szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

5. táblázat

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nem ismert:	Pancytopenia ¹ , thrombocytopenia ¹ , súlyosbodó anaemia ¹ , neutropenia ¹
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nem ismert:	Túlérzékenységi reakciók (beleértve az anafilaxiás reakciókat és az angioödémát is) ¹
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nem ismert:	Metabolikus acidózis ¹
Pszichiátriai kórképek	
Nem gyakori:	Szorongás, alvászavar
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Fejfájás
Nem gyakori:	Szédülés
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nem gyakori:	Szürkehályog, maculopathia
Ritka:	Látóideggyulladás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Süketség
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Laryngealis fájdalom
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hasmenés, székrekedés, hányás, hányinger, hasfájás, haspuffadás, dyspepsia
Nem gyakori:	Gastrointestinalis vérzés, gyomorfekély (köztük multiplex fekélyek is), nyombélfekély, gastritis
Ritka:	Oesophagitis
Nem ismert:	Emésztőrendszeri perforáció ¹ , akut pancreatitis ¹
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori:	Emelkedett transzaminázszintek
Nem gyakori:	Hepatitis, cholelithiasis
Nem ismert:	Májelégtelenség ^{1,2}
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	Kiütés, viszketés
Nem gyakori:	Pigmentációs zavarok
Ritka:	Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)
Nem ismert:	Stevens–Johnson-szindróma ¹ , túlérzékenységi vasculitis ¹ , urticaria ¹ , erythema multiforme ¹ , alopecia ¹ , toxikus epidermalis necrolysis (TEN) ¹
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Kreatininszint-emelkedés a vérben
Gyakori:	Proteinuria
Nem gyakori:	Renalis tubularis betegség ² (szerzett Fanconi-szindróma), glycosuria
Nem ismert:	Akut veseelégtelenség ^{1,2} , tubulointerstitialis nephritis ¹ , nephrolithiasis ¹ , renalis tubularis necrosis ¹
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nem gyakori:	Pyrexia, ödéma, fáradékonyság

¹ Forgalomba hozatal után jelentett mellékhatások. Ezek spontán jelentésekből származnak, amelyeknél nem minden esetben van mód a gyakoriság, valamint a gyógyszer alkalmazásával való okozati összefüggés megbízható megállapítására.

² Beszámoltak hyperammonaemiás encephalopathiával összefüggésben kialakuló tudatállapot-változással járó súlyos formákról is.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A betegek körülbelül 2%-ánál számoltak be epekövességről vagy azzal kapcsolatos epebántalmakról. A hepaticus transzaminázok szintjének emelkedését a betegek 2%-ánál jelentették gyógyszer mellékhatásként. A normálérték felső határának tízszeresét meghaladó mértékű, hepatitisre utaló transzaminázszint-emelkedés nem gyakran fordult elő (0,3%). A forgalomba hozatalt követően májelégtelenségről számoltak be a deferaziroxszal kapcsolatban, ami esetenként halálos kimenetelű volt (lásd 4.4 pont). A forgalomba hozatalt követően metabolikus acidózisról számoltak be. Ezeknek a betegeknek a többsége vesekárosodásban, renalis tubulopathiában (Fanconi-szindrómában) vagy hasmenésben, illetve olyan betegségben szenvedett, amelyben a sav-bázis egyensúly zavara ismert szövődmény (lásd 4.4 pont). Súlyos akut pancreatitis eseteit észlelték, dokumentált biliaris alapbetegségek nélkül. Más vaskelátoros kezelésekhez hasonlóan a deferaziroxszal kezelt betegeknél nem gyakran megfigyeltek magas hangfrekvenciákat érintő halláscsökkenést és lencsehomályt (korai szürkehályog) (lásd 4.4 pont).

Kreatinin-clearance a transzfúzió okozta vastülterhelés esetén

Két randomizált és négy, nyílt elrendezésű, legfeljebb 5 éves időtartamú vizsgálat 2102 felnőtt és gyermekgyógyászati, béta-thalassaemiában és vastülterhelésben szenvedő, deferazirox diszpergálódó tablettával kezelt betegének retrospektív metaanalízisében a kezelés első éve alatt a kreatinin-clearance átlagos csökkenése 13,2% volt a felnőtt betegeknél (95%-os CI: -14,4% – -12,1%; n = 935), és 9,9% volt (95%-os CI: -11,1% – -8,6%; n = 1142) a gyermekgyógyászati betegeknél. Kétszázötven olyan betegnél, akit legfeljebb 5 évig követtek, nem észlelték az átlagos kreatinin-clearance szintjének további csökkenését.

A vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómákban szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálat

Egy 1 éves vizsgálatban a vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómákban és a vastülterhelésben szenvedő betegeknél (diszpergálódó tableta, napi 10 mg/ttkg-os dózisban) a hasmenés (9,1%), a bőrkiütés (9,1%) és a hányinger (7,3%) volt a leggyakoribb, a vizsgált gyógyszerrel összefüggő nemkívánatos esemény. A betegek 5,5%-ánál kóros szérumban kreatinin-szintről és 1,8%-ánál kóros kreatinin-clearance-értékről számoltak be. A hepaticus transzaminázoknak a kiindulási érték 2-szeresét és a normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó emelkedéséről a betegek 1,8%-ánál számoltak be.

Gyermekek és serdülők

Két klinikai vizsgálatban a legfeljebb 5 évig tartó deferazirox-kezelés nem befolyásolta a kezelt gyermekek növekedését és nemi érését (lásd 4.4 pont).

A 2-5 éves gyermekeknél gyakrabban számoltak be hasmenésről, mint az idősebb betegeknél.

Renalis tubulopathiáról elsősorban a béta-thalassaemiás, deferaziroxszal kezelt gyermekek és serdülők esetén számoltak be. A forgalomba hozatalt követő jelentésekben nagy százalékban fordult elő gyermekeknél a Fanconi-szindrómával összefüggésbe hozható metabolikus acidózis.

Akut pancreatitist jelentettek, főként gyermekeknél és serdülőknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az akut túladagolás korai tünetei az emésztőrendszeri hatások, például a hasi fájdalom, a hasmenés, a hányinger és a hányás. Máj- és vesebetegségekről számoltak be, beleértve a májenzimek és a kreatininszint emelkedésével járó eseteket is, amelyek a kezelés abbahagyása után rendeződtek. Egy tévedésből beadott, egyszeri 90 mg/ttkg-os dózis Fanconi-szindrómához vezetett, ami a kezelés után megszűnt.

A deferaziroxnak nincs specifikus antidotuma. A túladagolás kezelésére szolgáló standard eljárások alkalmazása, valamint a tüneti kezelés indokolt lehet, az orvos megítélése szerint.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vaskelátképző anyagok, ATC kód: V03AC03

Hatásmechanizmus

A deferazirox egy orálisan aktív kelátor, amely nagymértékben szelektív a vas(III)-ra. Ez egy háromfogú ligand, amely nagy affinitással, 2:1 arányban köti meg a vasat. A deferazirox elősegíti a vas kiválasztását, elsősorban a székletbe. A deferazirox alacsony affinitással köti meg a cinket és a rezet, és nem okozza ezen fémek tartósan alacsony szintjét a szérumban.

Farmakodinámiás hatások

Vastúlterhelt felnőtt talassaemiás betegek bevonásával végeztek egy, a vas-egyensúlyt tanulmányozó metabolikus vizsgálatot, melyben a deferazirox 10, 20, illetve 40 mg/ttkg napi dózisban (diszpergálódó tablettá formájában) 0,119; 0,329; illetve 0,445 mg Fe/testtömegkilogramm/nap mértékű átlagos nettó vaskiválasztást indukált.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A klinikai hatásossági vizsgálatokat az EXJADE diszpergálódó tablettával végezték (az alábbiakban a szöveg erre a készítményre hivatkozik „deferazirox” néven). A deferazirox filmtabletta adagja 30%-kal elmarad a deferazirox diszpergálódó tablettá dózisától, a legközelebbi egész tablettára kerekítve (lásd 5.2 pont).

A deferaziroxot 411 felnőtt (életkor: ≥ 16 év), valamint 292 gyermek és serdülő (életkor: 2 és < 16 év között) betegnél vizsgálták, akik vértranszfúzió okozta krónikus vastúlterhelésben szenvedtek. A gyermekek közül 52 volt 2-5 éves korú. A transzfúziót igénylő alapbetegségek többek között a következők voltak: béta-thalassaemia, sarlósejtes anaemia és egyéb veleszületett és szerzett anaemiák (myelodysplasiás szindrómák [MDS], Diamond–Blackfan-szindróma, aplasticus anaemia és egyéb, nagyon ritka anaemiák).

A gyakran transzfundált béta-thalassaemiás felnőttek, valamint gyermekek és serdülők deferazirox diszpergálódó tablettá gyógyszerformával történő kezelése egy éven keresztül, napi 20, illetve 30 mg/ttkg dózissal a szervezet teljes vastartalmára utaló paraméterek csökkenését eredményezte. A máj vastartalmának csökkenése átlagosan körülbelül -0,4, illetve -8,9 mg Fe/g máj (biopszia száraz tömege) volt, míg a szérumferritinszint átlagosan körülbelül -36, illetve -926 mikrogramm/l-rel csökkent. Ugyanezen dózisok mellett a vaskiválasztás és a vasbevitel aránya 1,02 (ami a vasháztartás nettó egyensúlyára utal), illetve 1,67 (ami nettó vaskiválasztásra utal) volt. A deferazirox hasonló terápiás választ indukált más típusú anaemiában szenvedő, vastúlterhelt betegek esetében. A transzfúzióban vagy vércserében nem gyakran részesülő betegeknek 1 éven keresztül adott napi 10 mg/ttkg dózis (diszpergálódó tablettá formájában) mellett állandó szinten maradt a máj vastartalma és a szérumferritin szintje, és ezen kezelés a vasháztartás nettó egyensúlyának kialakulását indukálta. A szérumferritinszint a havi ellenőrzések során a máj vaskoncentrációjának változásait tükrözte, ami arra utal, hogy a szérumferritinszint trendjének követése alkalmas a kezelésre adott válasz

monitorozására. Az MR-vizsgálatokra vonatkozó korlátozott klinikai adatok (29, kiinduláskor szabályos szív működésű beteg) arra utalnak, hogy az 1 éven keresztül alkalmazott deferazirox 10-30 mg/ttkg/nap dózisban (diszpergálódó tabletta formájában) csökkentheti a szív vastartalmát is (az MRI T2*-értéke átlagosan 18,3 ms-ról 23,0 ms-ra nőtt).

Az 586 béta-thalassaemiában, illetve transzfúziós vastúlterhelésben szenvedő beteg bevonásával végzett kulcsfontosságú összehasonlító vizsgálat fő analízise nem igazolta a „nem rosszabb, mint” hipotézist a deferazirox diszpergálódó tabletta esetén a deferoxaminhoz viszonyítva, a teljes betegmintában. A vizsgálat post-hoc elemzése arra utalt, hogy a betegek azon alcsoportjában, akiknél a máj vaskoncentrációja ≥ 7 mg Fe/g száraz tömeg volt és deferazirox diszpergálódó tabletta (20, illetve 30 mg/ttkg) vagy deferoxamin (35 mg/ttkg – ≥ 50 mg/ttkg) kezelést kaptak, a non-inferioritási kritériumok teljesültek. Ugyanakkor azon betegeknél, akiknek a máj vaskoncentrációja < 7 mg Fe/g száraz tömeg volt és deferazirox diszpergálódó tabletta (5, illetve 10 mg/ttkg) vagy deferoxamin (20-35 mg/ttkg) kezelést kaptak, a non-inferioritást nem lehetett megállapítani a két kelátor adagolásának eltérése miatt. Ezen eltérés abból adódott, hogy a deferoxamint kapó betegek a vizsgálat előtt alkalmazott dózis szedését folytathatták, akkor is ha az meghaladta a protokollban meghatározott dózist. Ebben a kulcsfontosságú vizsgálatban 56, hat éven aluli beteg vett részt, közülük 28-an kaptak deferazirox diszpergálódó tablettát.

A preklinikai és klinikai vizsgálatok alapján úgy tűnt, hogy a deferazirox diszpergálódó tabletta aktivitása elérheti a deferoxaminét, ha 2:1 arányú adagolást alkalmaznak (tehát a deferazirox diszpergálódó tabletta dózisa számszerűleg fele a deferoxamin dózisának). A deferazirox filmtabletta esetén 3:1 arányú dózisarány mérlegelhető (azaz egy olyan deferazirox filmtabletta dózis, ami számszerűen egyharmada a deferoxamin dózisának). Ezen adagolási ajánlást azonban a klinikai vizsgálatokban nem értékelték prospektív módon.

Ezenkívül, azoknál a betegeknél, akik sarlósejtes vagy különféle ritka anaemiában szenvedtek, és akiknek a májában a vaskoncentráció ≥ 7 mg Fe/g száraz tömeg volt, a deferazirox diszpergálódó tabletta 20, illetve 30 mg/ttkg-ig terjedő dózisokban a máj vaskoncentrációjának és a szérumban a ferritinszintjének hasonló mértékű csökkenését érte el, mint a béta-thalassaemiás betegeknél.

225, MDS-ben (alacsony/közepes-1 kockázat) és vértranszfúziók okozta vastúlterhelésben szenvedő beteggel végeztek placebo-kontrollos, randomizált vizsgálatot. A vizsgálat eredménye arra utal, hogy a deferaziroxnak pozitív hatása van az eseménymentes túlélésre (event-free survival, EFS; összetett végpont, beleértve a nem halálos szív- és májbetegségeket) és a szérumban a ferritinszintre. A biztonságossági profil az MDS-es betegeknél végzett korábbi vizsgálatoknak megfelelő volt.

Egy 5 éves obszervációs vizsgálatban, amelyben 267, (a bevélogatáskor) 2 - < 6 éves, transzfúziós haemosiderosisban szenvedő gyermek kapott deferaziroxot, az Exjade biztonságossági és tolerabilitási profiljában nem volt klinikailag jelentős különbség a 2 - < 6 éves gyermekeknek az összes felnőtthez, valamint az idősebb gyermekekhez és serdülőkhöz képest, beleértve a szérumban a kreatinin-szint $> 33\%$ -os, és a normálérték felső határa fölé történő emelkedését legalább két, egymást követő alkalommal (3,1%), valamint az alanin-aminotranszferáz-szintnek (ALAT, SGPT) a normálérték felső határának 5-szöröse fölé történő emelkedését is (4,3%). Az ALAT egyszeri emelkedéséről a vizsgálatban végig résztvevő 145 beteg 20,0%-ánál, az aszparatát-aminotranszferáz egyszeri emelkedéséről 8,3%-ánál számoltak be.

Egy, a deferazirox filmtabletta és deferazirox diszpergálódó tabletta biztonságosságát értékelő vizsgálatban 173, vértranszfúziótól függő thalassaemia szindrómában vagy myelodysplasiás szindrómában szenvedő felnőttet, valamint gyermeket és serdülőt kezeltek 24 hétig. A filmtabletta és a diszpergálódó tabletta biztonságossági profilját hasonlónak találták.

Nyílt elrendezésű, 1:1 arányban randomizált vizsgálatot végeztek 224 transfúzió-dependens anaemiában és vértranszfúziók okozta vastülterhelésben szenvedő, 2 – < 18 éves gyermek-, illetve serdülőkorú beteg részvételével a terápiakövetés, a hatásosság és a biztonságosság meghatározására granulátum gyógyszerformájú deferazirox alkalmazása esetén, a diszpergálódó tablettá gyógyszerformával összehasonlítva. A vizsgálatban részt vevő betegek többségénél (142 fő, 63,4%) béta-thalassaemia major áll fenn, 108 betegnél (48,2%) még nem végeztek vaskelátképző-kezelést (iron chelation therapy, ICT) (medián életkor 2 év, 92,6%-uk 2 – < 10 éves), 116 fő (51,8%) pedig részesült előzetes ICT-ben (medián életkor 7,5 év, 71,6%-uk 2 – < 10 éves), közülük 68,1% kapott korábban deferaziroxot. Az elsődleges elemzésben – amelyet ICT-vel még nem kezelt betegeknél végeztek 24 heti kezelést követően – a terápiakövetés aránya 84,26% volt a deferazirox diszpergálódó tablettát kapó vizsgálati karon, míg 86,84% volt a deferazirox granulátumot kapó vizsgálati karon; nem állapítottak meg statisztikailag szignifikáns különbséget. Hasonlóképpen nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két vizsgálati kar között a szérumferritin (SF) kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos változásában sem (–171,52 mikrogramm/l) [95%-os CI: –517,40, 174,36] diszpergálódó tablettá [DT] esetén és 4,84 mikrogramm/l [95%-os CI: –333,58, 343,27] a granulátum gyógyszerforma esetén, az átlagok közti különbség [granulátum – DT] 176,36 mikrogramm/l [95%-os CI: –129,00, 481,72], kétoldali p-érték = 0,25). A vizsgálat azzal a következtetéssel zárult, hogy a terápiakövetés és a hatásosság nem különbözött a deferazirox granulátumot, illetve a deferazirox diszpergálódó tablettát kapó vizsgálati karok között a különböző időpontokban (24 és 48 hét után). A biztonságossági profil összességében hasonló volt a granulátum és a diszpergálódó tablettá gyógyszerforma esetén.

A vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómákban és vastülterhelésben szenvedő betegeknél a deferazirox diszpergálódó tablettával történő kezelést egy 1 évig tartó, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálattal értékelték. A vizsgálat két különböző, deferazirox diszpergálódó tablettát alkalmazó kezelési séma (a kezdődózisok 5, illetve 10 mg/ttkg/nap, mindkét karon 55 beteggel), illetve a megfelelő placebók (56 beteg) hatásosságát hasonlította össze. A vizsgálatba 145 felnőtt és 21 gyermek vagy serdülő beteg került bevonásra. Az elsődleges hatásossági paraméter a máj vaskoncentrációjának (LIC) a kiindulási szintről való változása volt, 12 hónapos kezelést követően. A másodlagos hatásossági paraméterek egyike a szérumferritinszint változása volt a kiindulási érték és a negyedik negyed között. 10 mg/ttkg/nap kezdődózis mellett a deferazirox diszpergálódó tablettá a szervezet teljes vasszintje indikátorainak csökkenéséhez vezetett. A máj vaskoncentrációja átlagosan 3,80 mg Fe/g száraz tömeggel csökkent a deferazirox diszpergálódó tablettával kezelt betegeknél (10 mg/ttkg/nap kezdődózis) és 0,38 mg Fe/g száraz tömeggel nőtt a placebóval kezelt betegeknél ($p < 0,001$). A szérumferritin 222,0 mikrogramm/l-rel csökkent a deferazirox diszpergálódó tablettával kezelt betegeknél (10 mg/ttkg/nap kezdődózis) és 115 mikrogramm/l-rel nőtt a placebóval kezelt betegeknél ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az EXJADE filmtablettá biohasznosulása nagyobb, mint az EXJADE diszpergálódó tablettá formáé. A hatásosság módosítás után a filmtablettá gyógyszerforma (360 mg-os hatásosság) az éhomi állapotban mért átlagos plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) tekintetében egyenértékű volt az EXJADE diszpergálódó tablettával (500 mg-os hatásosság). A C_{max} 30%-kal növekedett (90%-os CI: 20,3% - 40,0%), ugyanakkor a klinikai expozíció/válaszreakció analízis nem bizonyított az ilyen jellegű emelkedésre utaló, klinikailag jelentős hatást.

Felszívódás

A deferazirox (diszpergálódó tablettá gyógyszerforma) orális adagolását követően a maximális plazmakoncentráció kialakulásáig eltelt idő (t_{max}) mediánértéke körülbelül 1,5-4 óra. A deferazirox (diszpergálódó tablettá gyógyszerforma) abszolút biohasznosulása (AUC) körülbelül 70%-a az intravénás dózisénak. A filmtablettá gyógyszerforma abszolút biohasznosulását nem határozták meg. A deferazirox filmtablettá biohasznosulása 36%-kal magasabb volt, mint a diszpergálódó tablettáé.

Egy, a táplálék hatását értékelő vizsgálat, amelyben filmtablettát adtak egészséges önkénteseknek éhomi körülmények között, alacsony zsírtartalmú (a zsírtartalom a bevitt kalória < 10%-a) vagy magas zsírtartalmú (a zsírtartalom a bevitt kalória > 50%-a) étel mellett, azt mutatta, hogy az alacsony zsírtartalmú étkezés után kissé csökkent az AUC (11%-al) és a C_{max} (16%-kal). Magas zsírtartalmú étkezés után az AUC 18%-kal, a C_{max} pedig 29%-kal emelkedett. A C_{max} -értékben a gyógyszerforma miatt, valamint a magas zsírtartalmú étkezés miatt bekövetkező változás additív lehet, ezért a filmtablettát vagy éhgyomorral vagy könnyű étkezés közben javasolt bevenni.

Eloszlás

A deferazirox nagymértékben (99%) kötődik a plazmafehérjékhez, csaknem kizárólag szérumalbuminhoz, és felnőtteknél a megoszlási térfogata kicsi, körülbelül 14 liter.

Biotranszformáció

A deferazirox elsődleges metabolikus útvonala a glükuronidáció, melyet biliaris kiválasztás követ. A belekben a glükuronidált metabolitok dekonjugációja, majd újrafelszívódása (enterohepatikus körforgás) valószínűsíthető: egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban egyetlen dózis deferazirox után kolesztiramin adása a deferazirox-expozíció (AUC) 45%-os csökkenését eredményezte.

A deferazirox glükuronidációját elsősorban az UGT1A1, és kisebb mértékben az UGT1A3 végzi. A deferazirox CYP450 által katalizált (oxidatív) metabolizmusa embernél kismértékűnek tűnik (körülbelül 8%). *In vitro* nem figyelték meg a deferazirox metabolizmusának hidroxiurea általi gátlását.

Elimináció

A deferazirox és metabolitjai elsősorban a székletbe választódnak ki (a bevitt dózis 84%-a). A renális kiválasztódás a deferazirox és metabolitjai esetében minimális mértékű (a bevitt dózis 8%-a). Az átlagos eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) 8 és 16 óra közötti. A deferazirox biliaris kiválasztásában szerepet játszik az MRP2- és MXR- (BCRP) transzporter.

Linearitás/nem-linearitás

A deferazirox C_{max} - és AUC_{0-24h} -értéke dinamikus egyensúlyi állapotban a dózissal megközelítőleg lineárisan növekedett. Többszörös adagolás esetén az expozíció 1,3-2,3 értékű akkumulációs faktorrally növekedett.

Betegcsoportok jellemzői

Gyermekek és serdülők

Serdülők (12 – ≤ 17 év), illetve gyermekek (2 – < 12 év) esetében a deferazirox egyszeri és ismételt adagolását követően kisebb mértékű volt a teljes expozíció, mint felnőtteknél. 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél az expozíció körülbelül 50%-kal alacsonyabb volt, mint felnőtteknél. Ennek várhatóan nincs klinikai következménye, mivel az adagolást a terápiás válasz függvényében személyre szabottan kell meghatározni.

Nem

Nők esetében mérsékelten alacsonyabb a deferazirox látszólagos clearance-értéke (17,5%-kal), mint férfiaknál. Ennek várhatóan nincs klinikai következménye, mivel az adagolást a terápiás válasz függvényében személyre szabottan kell meghatározni.

Idősek

Idősek (65 éves vagy annál idősebb betegek) körében nem vizsgálták a deferazirox farmakokinetikáját.

Vese- vagy májkárosodás

Nem vizsgálták a deferazirox farmakokinetikáját vesekárosodásban szenvedő betegeknél. A deferazirox farmakokinetikáját nem befolyásolta, ha a májtranszaminázok legfeljebb a normáltartomány felső határának ötszöröséig emelkedtek.

Egy klinikai vizsgálatban, ahol egyszeri 20 mg/ ttkg-os deferazirox diszpergálódó tableta dózist adtak, az átlagos expozíció 16%-kal emelkedett az enyhe májkárosodásban (Child-Pugh osztályozás szerinti A stádium), és 76%-kal a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél (Child-Pugh osztályozás szerinti B stádium), a normális májfunkciót mutatókhoz képest. A deferazirox átlagos C_{max} -értéke 22%-kal emelkedett enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél. Egy súlyos májkárosodásban (Child-Pugh osztályozás szerinti C stádium) szenvedő beteg esetében az expozíció 2,8-szeresére emelkedett (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A legfontosabb hatások a vesetoxicitás és a lencsehomály (szürkehályog) voltak. Hasonló eredményeket figyeltek meg újszülött és fiatal állatoknál. A vesetoxicitást elsősorban a vasmegvonás következményének tartják a korábban vastúlterhelésben nem szenvedő állatoknál.

Az *in vitro* genotoxicitási vizsgálatok negatív eredményt adtak (Ames-teszt, kromoszómaaberrációs teszt), míg halálos dózissal kezelt, nem vastúlterhelt patkányoknál *in vivo* a deferazirox micronucleusok képződését okozta a csontvelőben, de a májban nem. Vassal terhelt patkányoknál ilyen hatásokat nem figyeltek meg. A deferazirox nem volt karcinogén egy patkányokkal végzett 2 éves, valamint egy p53^{+/-} heterozigóta transzgenikus egerekkel végzett 6 hónapos vizsgálat alapján.

A reprodukciós toxicitási potenciált patkányokon és nyulakon vizsgálták. A deferazirox nem teratogén, de növelte a csontrendszert érintő variációk, valamint a halvaszületett utódok gyakoriságát patkányoknál, a nem vastúlterhelt anya számára súlyosan toxikus, nagy dózisok mellett. A deferazirox nem gyakorolt egyéb hatást a termékenységre vagy a szaporodásra.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Mikrokristályos cellulóz
Kroszpovidon
Povidon
Magnézium-sztearát
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Poloxamer

Bevonóanyag:

Hipromellóz
Titán-dioxid (E171)
Macrogol (4000)
Talkum
Indigókármin alumíniumlakk (E132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolás.

Az egységcsomagolás 30 db vagy 90 db filmtablettát, a gyűjtőcsomagolás 300 db (10 × 30 db) filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EXJADE 90 mg filmtabletta

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg filmtabletta

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg filmtabletta

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. augusztus 28.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. április 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

EXJADE 90 mg granulátum tasakban
EXJADE 180 mg granulátum tasakban
EXJADE 360 mg granulátum tasakban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

EXJADE 90 mg granulátum
90 mg deferaziroxot tartalmaz tasakonként.

EXJADE 180 mg granulátum
180 mg deferaziroxot tartalmaz tasakonként.

EXJADE 360 mg granulátum
360 mg deferaziroxot tartalmaz tasakonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Granulátum tasakban (granulátum).

Fehér vagy csaknem fehér granulátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az EXJADE a gyakori vértranszfúziók (≥ 7 ml/ttkg/hónap vörösvértest-koncentrátum) okozta krónikus vastúlterhelés kezelésére javallott 6 éves vagy annál idősebb, béta-thalassaemia majorban szenvedő betegek számára.

Az EXJADE-kezelés javallott továbbá a gyakori vértranszfúziók okozta krónikus vastúlterhelés kezelésére az alábbi betegcsoportok számára, ha a deferoxamin-kezelés ellenjavallt vagy elégtelen:

- béta-thalassaemia majorban szenvedő, 2-5 év közötti gyermekek, akiknél gyakori vértranszfúziók (≥ 7 ml/ttkg/hónap vörösvértest-koncentrátum) okozta krónikus vastúlterhelés áll fenn,
- béta-thalassaemia majorban szenvedő, 2 éves vagy annál idősebb gyermekek, illetve serdülők vagy felnőttek, akiknél nem gyakori vértranszfúziók (< 7 ml/ttkg/hónap vörösvértest-koncentrátum) okozta krónikus vastúlterhelés áll fenn,
- egyéb típusú vérszegénységben szenvedő, 2 éves vagy annál idősebb gyermekek, illetve serdülők vagy felnőttek.

Az EXJADE a kelátképzőt igénylő krónikus vastúlterhelés kezelésére is javallott a 10 éves vagy annál idősebb, vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómákban szenvedő betegeknek, ha a deferoxamin-kezelés ellenjavallt vagy nem megfelelő.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az EXJADE-kezelést a krónikus vastúlterhelés kezelésében jártas orvos kell, hogy megkezdje és folytassa.

Adagolás

Vértranszfúziók okozta vastúlterhelés

A kezelést körülbelül 20 egységnyi (megközelítőleg 100 ml/ttkg) vörösvértest-koncentrátum transzfúzióját követően, illetve abban az esetben javasolt megkezdeni, ha a klinikai monitorozás krónikus vastúlterhelésre utal (pl. szérumferritin > 1000 mikrogramm/l). A szükséges dózist meg kell határozni (mg/ttkg-ban), majd a legközelebbi, egész tasakban megadható mennyiségre kell kerekíteni.

A vaskelátképző-kezelés célja a transzfúziók során a szervezetbe kerülő vas eltávolítása és a vastúlterhelés szükség szerinti csökkentése.

A túlzott kelátképzés kockázatának minimálisra csökkentése érdekében minden betegnél elővigyázatosság szükséges a kelátképző kezelés alatt (lásd 4.4 pont).

A farmakokinetikai profilok eltérései miatt az EXJADE granulátumból 30%-kal kisebb dózis szükséges az EXJADE diszpergálódó tablettá javasolt adagjához képest (lásd 5.1 pont).

1. táblázat Javasolt dózisok a transzfúzió okozta vastúlterhelés esetén

	Granulátum	Transzfúzió	Szérumferritin
Kezdődózis	14 mg/ttkg/nap	20 egység (körülbelül 100 ml/ttkg) vörösvértest- koncentrátum után	va > 1000 mikrogramm/l gy
Alternatív kezdődózisok	21 mg/ttkg/nap	> 14 ml/ttkg/hóna p vörösvértest- koncentrátum (kb. > 4 egység/hónap egy felnőtt esetén)	
	7 mg/ttkg/nap	< 7 ml/ttkg/hónap vörösvértest- koncentrátum (kb. < 2 egység/hónap egy felnőtt esetén)	
A deferoxaminnal jól kezelt betegeknél	A deferoxamin- dózis egyharmada		
Monitorozás			Havonként
Kitűzött tartomány			500 - 1000 mikrogramm/l
Korrigáló lépések (3 - 6 havonta)	Növelés 3,5-7 mg/ttkg/nap Legfeljebb 28 mg/ttkg/nap		> 2500 mikrogramm/l
	Csökkentés 3,5-7 mg/ttkg/nap A > 21 mg/ttkg/nap dózisokkal kezelt betegeknél - A célérték elérésekor		≤ 2500 mikrogramm/l 500 - 1000 mikrogramm/l
Maximális dózis	28 mg/ttkg/nap		
A kezelés megszakítása mérlegelendő			< 500 mikrogramm/l

Kezdődózis

Az EXJADE granulátum javasolt napi kezdődózisa 14 mg/testtömegkilogramm.

Az EXJADE granulátum 21 mg/ttkg kezdődózisának alkalmazása megfontolandó olyan betegek esetében, akiknél a cél az emelkedett vasszint csökkentése, és akik havonta több mint 14 ml/ttkg vörösvértestkoncentrátum-transzfúziót kapnak (felnőtt beteg esetében ez megközelítőleg havonta > 4 egységnek felel meg).

Az EXJADE granulátum 7 mg/ttkg kezdődózisának alkalmazása megfontolandó olyan betegek esetében, akiknél nem szükséges a vasszint csökkentése, és akik havonta kevesebb mint 7 ml/ttkg vörösvértestkoncentrátum-transzfúziót kapnak (felölt beteg esetében ez megközelítőleg havonta < 2 egységnek felel meg). A kezelésre adott választ monitorozni kell, és elégtelen hatásosság esetén a dózis emelése megfontolandó (lásd 5.1 pont).

A deferoxamin-kezeléssel jól karban tartott betegek számára az EXJADE granulátum javasolt kezdődózisa a deferoxamin dózisának az egyharmada (pl. ha egy beteg hetente 5 napig 40 mg/ttkg/nap deferoxamint (vagy annak megfelelő dózist) kap, az EXJADE granulátumra való átállításkor a javasolt kezdődózis 14 mg/ttkg/nap lenne). Amennyiben ez alapján a napi dózis kevesebb 14 mg/testtömegkilogrammnál, a kezelésre adott választ monitorozni kell, és elégtelen hatásosság esetén a dózis emelése megfontolandó (lásd 5.1 pont).

Dózismódosítás

Javasolt a szérumferritinszintet havonta ellenőrizni, és az EXJADE granulátum dózisát szükség esetén 3-6 havonta módosítani kell a szérumferritinszint függvényében. A dózismódosítást 3,5-7 mg/ttkg-os lépésenként lehet elvégezni, és az adott beteg kezelésre adott válaszához, valamint a terápiás célkitűzéshez (a vastartalom fenntartása vagy a vastúlterhelés csökkentése) kell igazítani. A 21 mg/ttkg-os dózissal nem megfelelően kontrollált betegeknél (pl. a szérumferritinszint tartósan 2500 mikrogramm/l felett van, és az idő múlásával nem mutat csökkenő tendenciát) mérlegelhető a legfeljebb 28 mg/ttkg-os dózisok alkalmazása. Az EXJADE diszpergálódó tablettá 30 mg/ttkg-os meghaladó dózissal hosszú távú alkalmazásának hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatban lefolytatott klinikai vizsgálatokból származó rendelkezésre álló adatok jelenleg korlátozottak (264 beteg, akiket a dózis emelése után átlagosan 1 éven át követtek). Ha a legfeljebb 21 mg/ttkg-os dózissal (a granulátum azon dózisa, amely egyenértékű a diszpergálódó tablettá 30 mg/ttkg-os dózissal) a haemosiderosis csak nagyon csekély mértékben javul, akkor vélhetően a dózis további emelésével (maximum 28 mg/ttkg-ig) sem érhető el megfelelő hatás, és alternatív terápiás lehetőségek mérlegelhetők. Ha a 21 mg/ttkg-nál magasabb dózissal nem érhető el kielégítő hatás, akkor a kezelést ezzel a dózissal nem szabad folytatni, és amennyiben lehetséges, alternatív terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. 28 mg/ttkg feletti dózisok alkalmazása nem javasolt, mivel ennél magasabb dózisok mellett korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont).

A 21 mg/ttkg-nál nagyobb dózissal kezelt betegeknél a dóziscsökkentés 3,5-7 mg/ttkg-os lépésekben mérlegelendő, ha a beállítás sikerült (pl. a szérumferritin-szint tartósan legfeljebb 2500 mikrogramm/l, és az idő múlásával csökkenő tendenciát mutat). Azoknál a betegeknél, akiknek a szérumferritinszintje elérte a célértéket (ez rendszerint 500 és 1000 mikrogramm/l között van), azoknál a szérumferritinszint kitűzött tartományon belül tartásához és a túlzott kelátképzés kockázatának minimálisra csökkentése érdekében a dóziscsökkentés 3,5-7 mg/ttkg-os lépésekben mérlegelendő. Amennyiben a szérumferritin szintje következetesen 500 mikrogramm/l alatti, meg kell fontolni a kezelés megszakítását (lásd 4.4 pont).

Vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómák

A kelátképző kezelést csak akkor szabad elkezdni, amikor bizonyíték van a vastúlterhelésre (a máj vaskoncentrációja [LIC] ≥ 5 mg Fe/g száraz tömeg [dw] vagy a szérumferritin következetesen > 800 mikrogramm/l). A máj vaskoncentrációja a vastúlterhelés meghatározásának preferált módszere, és amikor csak lehetséges, ez használandó. A fokozott kelátképzés kockázatának minimálisra csökkentése érdekében a kelátképző kezelés alatt minden betegnél elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

A farmakokinetikai profilok eltérései miatt az EXJADE granulátumból 30%-kal kisebb dózis szükséges az EXJADE diszpergálódó tablettá javasolt adagjához képest (lásd 5.1 pont).

2. táblázat Javasolt dózisok a nem transzfúzió-dependens thalassaemia szindrómák esetén

	Granulátum	A máj vaskoncentrációja (LIC)*	Szérumferritin
Kezdődózis	7 mg/ttkg/nap	≥ 5 mg Fe/g dw	vagy > 800 mikrogramm/l
Monitorozás			Havonként
Korrigáló lépések (3-6 havonta)	Növelés 3,5-7 mg/ttkg/nap	≥ 7 mg Fe/g dw	vagy > 2000 mikrogramm/l
	Csökkentés 3,5-7 mg/ttkg/nap	< 7 mg Fe/g dw	vagy ≤ 2000 mikrogramm/l
Maximális dózis	14 mg/ttkg/nap Felnőttek esetén		
	7 mg/ttkg/nap Gyermekek és serdülők esetén	nem mérték	és ≤ 2000 mikrogramm/l
	7 mg/ttkg/nap Felnőttek, valamint gyermekek és serdülők esetén egyaránt		
A kezelés megszakítása		< 3 mg Fe/g dw	vagy < 300 mikrogramm/l
Ismételt kezelés			Nem javasolt

* A vastúlterhelés meghatározására a máj vaskoncentrációja (LIC) a preferált módszer.

Kezdődózis

Az EXJADE granulátum javasolt kezdő napi dózisa a vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómákban szenvedő betegeknél 7 mg/ttkg.

Dózismódosítás

A beteg kezelésre adott válaszreakciójának értékelése és a túlzott kelátképzés kockázatának minimálisra csökkentése érdekében a szérumferritin havonkénti monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont). A kezelés minden 3-6. hónapja után a dózis 3,5-7 mg/ttkg-os lépésekben történő emelését kell mérlegelni, ha a betegnél a máj vaskoncentrációja ≥ 7 mg Fe/g száraz tömeg, vagy ha a szérumferritin következetesen > 2000 mikrogramm/l, és nem mutat csökkenő tendenciát, valamint a beteg jól tolerálja a gyógyszert. Az EXJADE granulátum 14 mg/ttkg-nál magasabb dózisa nem javasoltak, mivel az ezt a szintet meghaladó dózisokkal a vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómákban szenvedő betegekkel nincs tapasztalat.

Az olyan gyermek- vagy serdülőkorú, valamint felnőtt betegeknél, akiknél nem történt meg a máj vaskoncentrációjának a mérése, és a szérumferritin ≤ 2000 mikrogramm/l, az EXJADE granulátum dózisa nem haladhatja meg a 7 mg/ttkg-ot.

Azoknál a betegeknél, akiknél a dózist > 7 mg/ttkg-ra emelték, a dózis 7 mg/ttkg-ra vagy az alá történő csökkentése javasolt, ha a máj vaskoncentrációja < 7 mg Fe/g száraz tömeg vagy a szérumferritin ≤ 2000 mikrogramm/l.

A kezelés abbahagyása

Amikor sikerült kielégítő vasszintet elérni a szervezetben (a máj vaskoncentrációja < 3 mg Fe/g száraz tömeg vagy a szérumferritin < 300 mikrogramm/l), akkor a kezelést le kell állítani. Nincs a szervezet megfelelő vasszintjének elérése utáni, a vas ismételt felhalmozódását követő, újabb kezelésre vonatkozó adat, ezért az ismételt kezelés nem javasolható.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 év)

Idősek esetében a javasolt adagolás megfelel a fent leírtaknak. A klinikai vizsgálatokban az időseknél nagyobb gyakorisággal észleltek mellékhatásokat, mint a fiatalabb betegeknél (különösen hasmenés esetén), és náluk gondosan figyelni kell a mellékhatásokat, amelyek dózismódosítást is szükségessé tehetnek.

Gyermekek és serdülők

Vértranszfúziók okozta vastúlterhelés:

Gyermekgyógyászati (2-17 éves), vértranszfúziók okozta vastúlterheléses betegek esetében a javasolt adagolás ugyanaz, mint a felnőtteknél (lásd 4.2 pont). A beteg kezelésre adott válaszreakciójának értékelése és a túlzott kelátképzés kockázatának minimálisra csökkentése érdekében a szérumferritinszint havonkénti monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont). A gyermekek, illetve serdülők testtömegének időbeni változását figyelembe kell venni az alkalmazott dózis kiszámításakor.

2 és 5 év közötti, vértranszfúziók okozta vastúlterheléses gyermekek esetén az expozíció alacsonyabb, mint felnőtteknél (lásd 5.2 pont). Ebben a betegcsoportban ennek megfelelően nagyobb dózisokra lehet szükség, mint a felnőtteknél. A kezdődózis azonban megfelel a felnőtteknél alkalmazandónak, majd a dózist egyedileg kell titrálni.

Vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómák:

Vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómákban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél az EXJADE granulátum dózisa nem haladhatja meg a 7 mg/ttkg-ot. Ezeknél a betegeknél a fokozott kelátképzés elkerülése érdekében a hepaticus vaskoncentrációk és a szérumferritinszint szorosabb monitorozása feltétlenül szükséges (lásd 4.4 pont). Ezen kívül, amikor a szérumferritin ≤ 800 mikrogramm/l, a szérumferritin havi mérése mellett a máj vaskoncentrációját háromhavonta kell ellenőrizni.

0-23 hónapos korú gyermekek:

Az EXJADE biztonságosságát és hatásosságát 0-23 hónapos korú gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Vesekárosodás

Az EXJADE alkalmazását nem vizsgálták vesekárosodásban szenvedő betegeknél, így ellenjavallt, ha a beteg kreatinin-clearance-ének becsült értéke < 60 ml/perc (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Az EXJADE nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh osztályozás szerinti C stádium). A közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh osztályozás szerinti B stádium) betegeknél a dózist jelentősen csökkenteni kell, majd ez fokozatosan növelhető a normál májfunkcióval rendelkező betegek számára javasolt kezelési dózis 50%-áig (lásd 4.4 és 5.2 pont). Az EXJADE ezeknél a betegeknél körültekintéssel alkalmazandó. A májfunkciót minden betegnél ellenőrizni kell a kezelés megkezdése előtt, az első hónap alatt kéthetente, majd azt követően havonta (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A granulátumot a teljes dózis lágy ételre, pl. joghurtra vagy almaszószra (almapürére) való szórásával kell beadni. A dózist azonnal és teljes egészében el kell fogyasztani, és nem szabad későbbi felhasználásra tárolni.

A granulátumot tartalmazó lágy ételt könnyű étkezéssel vagy anélkül, naponta egyszer, lehetőség szerint minden nap ugyanabban az időben kell bevenni (lásd 4.5 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Kombináció egyéb vaskelátképző kezeléssel, mivel az ilyen kombinációk biztonságossága nem bizonyított (lásd 4.5 pont).

A kreatinin-clearance becsült értéke < 60 ml/perc.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vesefunkció

A deferazirox alkalmazását csak olyan betegeknél vizsgálták, akiknek a kiindulási szérumkreatinin-szintje az életkorspecifikus normáltartományon belüli volt.

Klinikai vizsgálatok során a betegek körülbelül 36%-ánál beszámoltak a szérumkreatinin-szint > 33%-os, ≥ 2 egymást követő alkalommal észlelt, esetenként a normáltartomány felső határát meghaladó mértékű emelkedéséről. Ezen változások dózisfüggők voltak. A kreatininszint emelkedését mutató betegek körülbelül kétharmadánál a kreatininszint a gyógyszer dózisának módosítása nélkül a 33%-os szint alá csökkent. A betegek fennmaradó egyharmadánál a szérumkreatinin-szint emelkedése nem minden esetben reagált jól a dózis csökkentésére vagy a kezelés megszakítására. Bizonyos esetekben, a dóziscsökkentés után mindössze a szérumkreatinin-szint stabilizálódását figyelték meg. A forgalomba hozatalt követően a deferazirox alkalmazásakor beszámoltak akut veseelégtelenség előfordulásáról (lásd 4.8 pont). A forgalomba hozatalt követően a vesefunkció romlása néhány esetben átmeneti vagy tartós dialízist igénylő veseelégtelenséghez vezetett.

A szérumkreatinin-szint emelkedésének oka nem tisztázott. A szérumkreatinin-szint monitorozására különös figyelmet kell fordítani az olyan betegeknél, akik egyidejűleg a veseműködést rontó gyógyszereket kapnak, és azoknál a betegeknél, akik nagy dózisban kapnak deferaziroxot, és/vagy kis mennyiségű transzfúziót kapnak (havonta < 7 ml/ttkg vörösvértest-koncentrátum vagy havonta < 2 egység felnőtt beteg esetében). Bár a klinikai vizsgálatokban az EXJADE diszpergálódó tabletta 30 mg/ttkg-ot meghaladó dózisokra történő dózisemelése után nem észlelték a renalis nemkívánatos események gyakoribbá válását, a 21 mg/ttkg-ot meghaladó granulátum dózisok esetén a renalis nemkívánatos események fokozott kockázata nem zárható ki.

A szérumkreatinin-szintet javasolt két alkalommal megmérni a kezelés megkezdése előtt. **A szérumkreatinin-szintet, a kreatinin-clearance-t** (melyet felnőttekben a Cockcroft–Gault- vagy MDRD-képlet, míg gyermekeknél a Schwartz-képlet alapján kell számolni) és/vagy a cisztatin C plazmaszintjét **a kezelés előtt, az EXJADE-kezelés megkezdése vagy módosítása (beleértve a gyógyszerformaváltást is) utáni első hónapban hetente, a későbbiekben pedig havonta ellenőrizni kell.** Előzetesen fennálló vesebetegségben szenvedő, illetve a vesefunkciókat csökkentő gyógyszereket kapó betegek esetében a szövődmények kockázata fokozódhat. Hasmenés, illetve hányás kialakulása esetén gondot kell fordítani a betegek megfelelő hidráltságának fenntartására.

A forgalomba hozatalt követően a deferazirox-kezelés során előforduló metabolikus acidózisról számoltak be. Ezeknek a betegeknél a többsége vesekárosodásban, renalis tubulopathiában (Fanconi-szindrómában) vagy hasmenésben, illetve olyan betegségben szenvedett, amelyben a sav-bázis egyensúly zavara ismert szövődmény. Ezeknél a betegcsoportoknál klinikailag indokolt esetben monitorozni kell a sav-bázis egyensúlyt. Mérlegelni kell az EXJADE-kezelés megszakítását azoknál a betegeknél, akiknél metabolikus acidózis alakul ki.

A forgalomba hozatalt követően a deferazirox-kezelésben részesülő betegeknél, elsősorban gyermekeknél beszámoltak súlyos renalis tubulopathia (Fanconi-szindróma), illetve veseelégtelenség előfordulásáról, amelyek a hyperammonaemiás encephalopathia révén a tudatállapot változását idézték elő. Amennyiben az EXJADE-kezelés mellett mással nem magyarázható mentális állapotváltozás alakul ki, fontos, hogy felmerüljön a hyperammonaemiás encephalopathia lehetősége, és készüljön ammóniaszint-vizsgálat.

3. táblázat Dózismódosítás és a kezelés megszakítása a veseműködés monitorozása esetén

	Szérumkreatinin-szint		Kreatinin-clearance
A kezelés megkezdése előtt	kétszer (2 ×)	és	egyszer (1 ×)
Ellenjavallt			< 60 ml/perc
Monitorozás			
- Első hónap a kezelés elkezdése vagy a dózis módosítása után	hetente	és	hetente
- Azt követően	havonként	és	havonként
A napi adag 7 mg/ttkg/nap-pal történő csökkentése (granulátum esetén), <i>ha az alábbi renalis paraméterek észlelhetők két, egymást követő kontrollvizsgálat alkalmával, és nem tulajdoníthatók más okoknak</i>			
Felnőttek	> 33%-kal a kezelés előtti átlag felett	és	Az LLN* (< 90 ml/perc) alá történő csökkenése
Gyermekek és serdülők	Nagyobb mint az életkornak megfelelő ULN**	és/vagy	Az LLN* (< 90 ml/perc) alá történő csökkenése
A dózis csökkentése után a kezelés megszakítása, ha			
Felnőttek, valamint gyermekek és serdülők	> 33%-kal a kezelés előtti átlag felett marad	és/vagy	Az LLN* (< 90 ml/perc) alá történő csökkenése
*LLN: a normálérték alsó határa (lower limit of the normal range)			
**ULN: a normálérték felső határa (upper limit of the normal range)			

Az egyéni klinikai körülményektől függően a kezelés újra elkezdhető.

A dózis csökkentése vagy az adagolás felfüggesztése is mérlegelhető, ha kóros értékek jelennek meg a renalis tubularis funkciót jelző markerek szintjében, és/vagy ha az klinikailag indokolt:

- proteinuria (a kezelés elkezdése előtt, majd azt követően havonként vizsgálatot kell végezni).
 - glycosuria a nem cukorbetegknél, és alacsony kálium-, foszfát-, magnézium- vagy húgysavszint a szérumban, phosphaturia, aminoaciduria (szükség szerint monitorozni kell).
- Renalis tubulopathiát elsősorban az EXJADE-del kezelt, béta-thalassaemiás gyermekeknél és serdülőknél jelentettek.

A betegeket nefrológushoz kell utalni, és további speciális vizsgálatok (például vesebiopszia) mérlegelhetők, ha a dóziscsökkentés és a kezelés megszakítása ellenére az alábbiak jelentkeznek:

- a szérumkreatinin-szint jelentősen emelkedett marad, és
- a vesefunkció egyéb markerében bekövetkező tartós eltérés (pl. proteinuria, Fanconi-szindróma).

Májfunkció

A deferazirox-kezelésben részesülő betegeknél megfigyelték a májfunkciós laborvizsgálatok eredményeinek emelkedését. A forgalomba hozatalt követően májelégtelenség eseteit jelentették, ami néhány esetben halálos kimenetelű volt. A deferazirox-kezelésben részesülő betegeknél, különösen a gyermekeknél előfordulhatnak a hyperammonaemiás encephalopathiával összefüggésben kialakuló tudatállapot-változással járó súlyos formák is. Amennyiben az EXJADE-kezelés alatt mással nem magyarázható mentális állapotváltozás alakul ki, fontos, hogy felmerüljön a hyperammonaemiás encephalopathia lehetősége, és készüljön ammóniaszint-vizsgálat. Folyadékvesztéssel járó események (például hasmenés vagy hányás) esetén ügyelni kell a betegek megfelelő hidrálására, különösen akut megbetegedésben szenvedő gyermekek esetében. A májelégtelenségről szóló jelentések többsége olyan betegeket érintett, akiknek komoly társbetegségük volt, beleértve a korábbi krónikus májbetegségeket (beleértve a cirrhosist és a hepatitis C-t) és a többszervi elégtelenséget. A deferazirox elősegítő vagy súlyosbító tényezőként játszott szerepe nem zárható ki (lásd 4.8 pont).

A kezelés megkezdése előtt, az első hónapban kéthetente és utána havonta a szérumtranszaminázok, bilirubin és alkalikus foszfatáz szintjének ellenőrzése javasolt. A szérumtranszamináz-szint más okkal nem magyarázható, tartós és progresszív emelkedése esetén az EXJADE-kezelést meg kell szakítani. A kóros májfunkciós eredmények okának azonosítását követően, illetve ha a kóros értékek rendeződnek, megfontolható a kezelés körülmények újraindítása alacsonyabb dózissal, és fokozatos dóziszemeléssel.

Az EXJADE alkalmazása nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh osztályozás szerinti C stádium) betegeknél (lásd 5.2 pont).

4. táblázat A javasolt biztonságossági monitorozás összegzése

Teszt	Gyakoriság
Szérumkreatinin	A kezelés megkezdése előtt két alkalommal A kezelés első hónapjában, valamint a dózismódosítás (beleértve a gyógyszerforma-váltást is) utáni első hónap során hetente A későbbiekben havonta
Kreatinin-clearance és/vagy cisztatin C-plazmaszint	A kezelés megkezdése előtt A kezelés első hónapjában, valamint a dózismódosítás (beleértve a gyógyszerforma-váltást is) utáni első hónap során hetente A későbbiekben havonta
Proteinuria	A kezelés megkezdése előtt A későbbiekben havonta
Renalis tubularis funkciók egyéb markerei (mint például: glycosuria nem cukorbetegéknél és alacsony szérumkáliumszint, -foszfátszint, -magnéziumszint, illetve -húgysavszint, phosphaturia, aminoaciduria)	Szükség szerint
Szérumtranszamináz, -bilirubin, alkalikus foszfatáz	A kezelés megkezdése előtt A kezelés első hónapjában kéthetente A későbbiekben havonta
Hallás-és szemészeti vizsgálat	A kezelés megkezdése előtt A későbbiekben évente
Testsúly, a testmagasság és a nemi érés	A kezelés megkezdése előtt Gyermekek esetében évente

Rövid életkilátású betegeknél (pl. nagy kockázatú myelodysplasiás szindróma), különösen, ha a társbetegségek megnövelhetik a nemkívánatos események kockázatát, az EXJADE előnye korlátozott és kisebb lehet a kockázathoz képest. Ezért az EXJADE nem ajánlott ezen betegek esetében.

Idősek esetében körültekintőnek kell lenni a mellékhatások (különösen a hasmenés) magasabb előfordulási gyakorisága miatt.

A vértranszfúziótól nem függő talassaemia szindrómákban szenvedő gyermekek és serdülők esetében az adatok nagyon korlátozottak (lásd 5.1 pont). Következésképp gyermekeknél és serdülőknél az EXJADE-kezelést a mellékhatások észlelése, és a vasterhelés követése érdekében szorosan monitorozni kell. Ezen felül, mielőtt a vértranszfúziótól nem függő talassaemia szindrómákban szenvedő, erősen vastúlterhelt gyermekgyógyászati beteget EXJADE-del kezeli, a kezelőorvosnak tisztában kell azzal lennie, hogy az ilyen betegeknél a hosszú távú kezelés következményei jelenleg nem ismertek.

Az emésztőrendszer betegségei

A deferaziroxot kapó betegeknél, köztük gyermekeknél és serdülőknél is beszámoltak a tápcsatorna felső szakaszán kialakuló fekélyről és vérzésről. Néhány betegnél multiplex fekélyeket észleltek (lásd 4.8 pont). Beszámoltak emésztőrendszeri perforációval szövődött fekélyek előfordulásáról. Emellett vannak halálos kimenetelű gastrointestinalis vérzésekről szóló beszámolók, főként olyan idős betegeknél, akik malignus haematológiai betegségben szenvedtek és/vagy a thrombocytaszámuk alacsony volt. Az EXJADE-kezelés alatt az orvosoknak és a betegeknek is folyamatosan figyelniük kell a gastrointestinalis fekélyekre és vérzésre utaló jeleket és tüneteket. Ha emésztőrendszeri fekély vagy vérzés fordulna elő, az EXJADE-kezelést le kell állítani és azonnal további vizsgálatot és kezelést kell kezdeni. Elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik az EXJADE-et olyan hatóanyagokkal szedik együtt, melyeknek ismert az ulcerogén potenciálja, például a nem szteroid gyulladáscsökkentők, a kortikoszteroidok vagy a szájon át alkalmazott biszfoszfonátok az antikoagulánsokat kapó és az olyan betegeknél, akiknek a thrombocytaszáma $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/l$) alatt van (lásd 4.5 pont).

Bőrbetegségek

Az EXJADE-kezelés során bőrkiütések jelentkezhetnek. A kiütés az esetek többségében spontán megszűnik. Amennyiben szükségessé válik a kezelés megszakítása, a kiütés megszűnése után a kezelést újra lehet indítani, alacsonyabb dózissal és fokozatos dóziszemeléssel. Súlyos esetekben a kezelés újraindításakor egyidejűleg, rövid ideig orális szteroid-kezelést is lehet alkalmazni. Súlyos cutan mellékhatásokat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxicus epidermalis necrolyst (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) jelentettek, ami életveszélyes vagy halálos kimenetelű lehet. Ha valamilyen súlyos cutan mellékhatás gyanúja áll fenn, az EXJADE adását azonnal le kell állítani, és azt nem szabad újra elkezdeni. A gyógyszerfelírás időpontjában a betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók okozta jelekről és tünetekről, és szorosan monitorozni kell őket.

Túlérzékenységi reakciók

A deferazirox-kezelésben részesülő betegeknél ritka esetekben beszámoltak súlyos túlérzékenységi reakciókról (úgy mint anafilaxia vagy angioödéma), a reakciók az esetek többségében a kezelés megkezdését követő első hónapon belül jelentkeztek (lásd 4.8 pont). Amennyiben ilyen reakciók lépnek fel, az EXJADE-kezelést fel kell függeszteni, és a beteget megfelelő orvosi ellátásban kell részesíteni. Az anaphylaxiás shock kockázata miatt a deferaziroxot nem szabad újra elkezdeni azoknál a betegeknél, akiknél túlérzékenységi reakciót tapasztaltak (lásd 4.3 pont).

Látás és hallás

Beszámoltak a hallószervet (halláscsökkenés) és a látószervet (lencsehomály) érintő zavarokról (lásd 4.8 pont). A kezelés megkezdése előtt, majd rendszeres időközönként (12 havonta) hallás- és szemészeti vizsgálat (beleértve a szemfenékvizsgálatot) elvégzése javasolt. Amennyiben a kezelés során bármilyen zavart észlelnek, megfontolandó a dózis csökkentése vagy a kezelés megszakítása.

Vérképzőszervi betegségek

A deferaziroxszal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően leukopeniáról, thrombocytopeniáról vagy pancytopeniáról (illetve ezeknek a cytopeniáknak a súlyosbodásáról) és súlyosbodó anaemiáról számoltak be. A betegek többségének korábban olyan hematólógiai betegsége volt, mely gyakran csontvelő-elégtelenséggel jár. Mindazonáltal nem zárható ki, hogy a kezelés hozzájárul vagy súlyosbítja ezt az állapotot. Azoknál a betegeknél, akiknél tisztázatlan eredetű cytopenia alakul ki, mérlegelni kell a kezelés megszakítását.

További szempontok

A szérumszintet havonta javasolt ellenőrizni a kezelésre adott válasz értékelése és a túlzott kelátképzés elkerülése céljából (lásd 4.2 pont). A dózis csökkentése vagy a vese- és májfunkció és a szérumszint szorosabb monitorozása javasolt a nagyobb dózissal végzett kezelési periódusok alatt, valamint akkor, amikor a szérumszint közel van a kitűzött tartományhoz. Amennyiben a szérumszint következetesen alacsonyabb, mint 500 mikrogramm/l (vértranszfúziók okozta vastúlterhelésben) vagy alacsonyabb mint 300 mikrogramm/l (vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómákban), megfontolandó a kezelés megszakítása.

A szérumszint- és szérumszint, valamint a szérumszint-szintek ellenőrzéseinek eredményeit fel kell jegyezni, és rendszeresen értékelni kell a tendenciák észrevétele érdekében.

Két klinikai vizsgálatban a legfeljebb 5 évig tartó deferazirox-kezelés nem befolyásolta a kezelt gyermekek növekedését és nemi érését (lásd 4.8 pont). Mindamellet általános óvintézkedésként, a transzfúziós vastúlterhelés miatt kezelt gyermekek gondozása során a kezelés előtt és rendszeres időközönként (12 havonta) javasolt ellenőrizni a testtömeget, a testmagasságot és a nemi érést.

A szív működés rendellenességei a súlyos vastúlterhelés ismert szövődései. Hosszú távú EXJADE-kezelés esetén a súlyos vastúlterhelésben szenvedő betegeknél monitorozni kell a szív működést.

Segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tasakonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A deferazirox biztonságossága egyéb vaskelátorokkal kombinációban alkalmazva nem bizonyított, ezért nem alkalmazható egyéb vaskelátor-kezeléssel kombinációban (lásd 4.3 pont).

Kölsönhatás étellel

Az EXJADE granulátumnak étellel való alkalmazása esetén a deferazirox farmakokinetikájában nem történt klinikailag jelentős változás. Bár a magas zsírtartalmú ételnek nem volt szignifikáns hatása a deferazirox farmakokinetikájára (a felszívódás mértéke, az AUC 18-19%-kal emelkedett; a C_{max} nem változott), a deferazirox granulátumot javasolt könnyű étellel vagy anélkül bevenni (lásd 5.2 pont).

Az EXJADE szisztémás expozícióját vélhetőleg csökkentő szerek

A deferazirox metabolizmusa az UGT-enzimektől függ. Egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban a deferazirox (egyetlen 30 mg/ttkg-os dózis, diszpergálódó tabletta formájában) és az erős UGT-induktor rifampicin (napi 600 mg-os ismételt dózis) együttes alkalmazása a deferazirox-expozíció 44%-os csökkenését eredményezte (90%-os CI: 37%-51%). Ezért az EXJADE és az erős UGT-induktorok (pl. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, ritonavir) egyidejű alkalmazása az EXJADE hatásosságának csökkenését eredményezheti. Ilyen kombinációs kezelés során és után monitorozni kell a beteg szérumszintjét, és az EXJADE dózisát szükség szerint módosítani kell.

Az enterohepatikus körforgás mértékének megállapítására irányuló mechanisztikus vizsgálatban a kolesztiramin szignifikánsan csökkentette a deferazirox-expozíciót (lásd 5.2 pont).

Kölsönhatás midazolámmal és más, a CYP3A4-en keresztül metabolizálódó anyagokkal

Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban a deferazirox diszpergálódó tabletta és a midazolám (egy CYP3A4-tesztsubstrát) együttes alkalmazása a midazolám-expozíció 17%-os csökkenését eredményezte (90%-os CI: 8%-26%). Klinikai körülmények között ez a hatás még kifejezettebb lehet. Ezért a hatásosság csökkenésének lehetősége miatt körültekintően kell eljárni, ha a deferaziroxot a CYP3A4-en keresztül metabolizálódó hatóanyagokkal kombinálják (pl. ciklosporin, szimvasztatin, hormonális fogamzásgátló szerek, bepridil, ergotamin).

Kölcsönhatás repagliniddel és más, a CYP2C8-on keresztül metabolizálódó anyagokkal

Egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban, a deferazirox, mint mérsékelt CYP2C8-gátló (30 mg/ttkg/nap, diszpergálódó tablettá formájában), és a CYP2C8 szubsztrátjának, a repaglinidnek egyetlen 0,5 mg-os dózisban történő együttes alkalmazása a repaglinid AUC-értékének 2,3-szeresére (90%-os CI [2,03-2,63]) és C_{max} 1,6-szeresére (90%-os CI [1,42-1,84]) történő emelkedését eredményezte. Mivel 0,5 mg repaglinidnél magasabb dózis esetén kölcsönhatást nem vizsgáltak, a deferazirox repagliniddel történő együttes adását kerülni kell. Amennyiben az egyidejű alkalmazás elkerülhetetlen, gondos klinikai követés és vércukorszint-ellenőrzés szükséges (lásd 4.4 pont). Nem zárható ki gyógyszerkölcsönhatás a deferazirox és más CYP2C8-szubsztrátok (pl. paklitaxel) között.

Kölcsönhatás teofillinnel és más, a CYP1A2-n keresztül metabolizálódó anyagokkal

Egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban a deferazirox, mint CYP1A2-gátló (30 mg/ttkg/nap ismételt dózisa, diszpergálódó tablettá formájában) és a CYP1A2-szubsztrát teofillin (egyszeri, 120 mg-os dózis) együttes alkalmazása a teofillin AUC-értékének 84%-os emelkedését eredményezte (90%-os CI: 73%-95%). Az egyszeri dózis C_{max} -értéke változatlan volt, de tartós adagolás mellett a teofillin C_{max} -értékének emelkedése várható. Ezért a deferazirox teofillinnel történő együttadása nem javasolt. A deferazirox és a teofillin együttes alkalmazásakor mérlegelni kell a teofillin-koncentráció monitorozását és a teofillin dózisének a csökkentését. A deferazirox és más CYP1A2-szubsztrátok közötti interakció nem zárható ki. Az elsősorban a CYP1A2 által metabolizált, valamint a szűk terápiás indexű hatóanyagok (pl. klozapin, tizanidin) esetén ugyanazok a javaslatok alkalmazandók, mint a teofillin esetén.

További információk

Nem végeztek szabályos vizsgálatokat a deferazirox és az alumíniumtartalmú savkötő készítmények egyidejű alkalmazására vonatkozóan. Bár a deferazirox affinitása az alumíniumhoz kisebb, mint a vashoz, a deferazirox granulátumot nem javasolt alumíniumtartalmú savkötő készítményekkel együtt szedni (lásd 4.4 pont).

A deferazirox közzismerten ulcerogén potenciállal rendelkező hatóanyagokkal, mint például nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel (beleértve a nagy dózisban adott acetilszalicilsavat is), kortikoszteroidokkal vagy szájon át alkalmazott biszfoszfonátokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti a gastrointestinalis toxicitás kockázatát (lásd 4.4 pont) A deferazirox antikoagulánsokkal történő együttadása fokozhatja a gastrointestinalis vérzés kockázatát. A deferazirox ezen hatóanyagokkal történő kombinációjakor szoros klinikai ellenőrzés szükséges.

A deferazirox és a buszulfán egyidejű alkalmazása a buszulfán-expozíció növekedéséhez (görbe alatti terület, AUC) vezetett, de a kölcsönhatás mechanizmusa jelenleg még nem ismert. Amennyiben lehetséges, az esetleges dózismódosítás érdekében el kell végezni a buszulfán teszt dózisének farmakokinetikai értékelését (AUC, clearance).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A deferazirox terhesség során történő alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Állatkísérletek során bizonyos mértékű reproduktív toxicitást igazoltak az anya számára toxikus szintek mellett (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert.

Elővigyázatosságból az EXJADE alkalmazása terhességben csak akkor javasolt, ha egyértelműen szükséges.

Az EXJADE csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát (lásd 4.5 pont). A fogamzóképes nőknek javasolt, hogy az EXJADE alkalmazásakor kiegészítő vagy alternatív, nem hormonális fogamzásgátló módszereket alkalmazzanak.

Szoptatás

Állatkísérletekben a deferazirox gyorsan és nagymértékben kiválasztódott az anyatejbe. Nem figyeltek meg az utódokra gyakorolt hatásokat. Nem ismert, hogy a deferazirox kiválasztódik-e a humán anyatejbe. EXJADE-kezelés mellett nem javasolt a szoptatás.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre termékenységre vonatkozó humán adatok. Állatoknál nem figyeltek meg a hímek vagy nőtények termékenységére gyakorolt nemkívánatos hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az EXJADE kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azon betegek számára, akiknél nem gyakori mellékhatásként szédülés jelentkezik, körültekintés javasolt gépjárművezetés, illetve gépek kezelése esetén (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A felnőtt, valamint a pediátriai betegek hosszú távú, deferazirox diszpergálódó tablettával lefolytatott klinikai vizsgálatok során végzett kezelése kapcsán leggyakrabban jelentett mellékhatások többek között az emésztőrendszeri zavarok (elsősorban hányinger, hányás, hasmenés vagy hasfájás), valamint a bőrkiütés. Hasmenésről gyakrabban számoltak be a 2-5 éves kor közötti gyermekeknél és időseknél. Ezek a mellékhatások dóziszfüggők, rendszerint enyhék vagy közepesen súlyosak, általában átmenetiek, és rendszerint a kezelés folytatása esetén is rendeződnek.

A klinikai vizsgálatok alatt a szérumkreatinin-szint dóziszfüggő emelkedése fordult elő a betegek megközelítőleg 36%-ánál, mindazonáltal a legtöbb a normál tartományon belül maradt. A kezelés első éve alatt mind a gyermekgyógyászati, mind a felnőtt, béta-thalassaemiában és vastúlterhelésben szenvedő betegeknél az átlagos kreatinin-clearance csökkenését figyelték meg, de bizonyíték van arra, hogy a kezelés későbbi éveiben ez nem csökken tovább. A hepaticus transzaminázok szintjének emelkedéséről számoltak be. A renalis és hepaticus paraméterek tervezett biztonságossági monitorozása javasolt. A hallást (csökkent hallás) és a látást érintő zavarok (lencsehomály) nem gyakoriak, és az évenkénti vizsgálatuk szintén javasolt (lásd 4.4 pont).

Az EXJADE alkalmazása mellett súlyos cutan mellékhatásokat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxicus epidermalis necrolysist (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) jelentettek (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások az alábbi táblázatban a következő kategóriák szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

5. táblázat

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nem ismert:	Pancytopenia ¹ , thrombocytopenia ¹ , súlyosbodó anaemia ¹ , neutropenia ¹
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nem ismert:	Túlérzékenységi reakciók (beleértve az anafilaxiás reakciókat és az angioödémát is) ¹
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nem ismert:	Metabolikus acidózis ¹
Pszichiátriai kórképek	
Nem gyakori:	Szorongás, alvászavar
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Fejfájás
Nem gyakori:	Szédülés
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nem gyakori:	Szürkehályog, maculopathia
Ritka:	Látóideggyulladás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Süketség
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Laryngealis fájdalom
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hasmenés, székrekedés, hányás, hányinger, hasfájás, haspuffadás, dyspepsia
Nem gyakori:	Gastrointestinalis vérzés, gyomorfekély (köztük multiplex fekélyek is), nyombélfekély, gastritis
Ritka:	Oesophagitis
Nem ismert:	Emésztőrendszeri perforáció ¹ , akut pancreatitis ¹
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori:	Emelkedett transzaminázszintek
Nem gyakori:	Hepatitis, cholelithiasis
Nem ismert:	Májjelégtelenség ^{1,2}
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	Kiütés, viszketés
Nem gyakori:	Pigmentációs zavarok
Ritka:	Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)
Nem ismert:	Stevens–Johnson-szindróma ¹ , túlérzékenységi vasculitis ¹ , urticaria ¹ , erythema multiforme ¹ , alopecia ¹ , toxikus epidermalis necrolysis (TEN) ¹
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Kreatininszint-emelkedés a vérben
Gyakori:	Proteinuria
Nem gyakori:	Renalis tubularis betegség ² (szerzett Fanconi-szindróma), glycosuria
Nem ismert:	Akut veseelégtelenség ^{1,2} , tubulointerstitialis nephritis ¹ , nephrolithiasis ¹ , renalis tubularis necrosis ¹
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nem gyakori:	Pyrexia, ödéma, fáradékonyság

¹ Forgalomba hozatal után jelentett mellékhatások. Ezek spontán jelentésekből származnak, amelyeknél nem minden esetben van mód a gyakoriság, valamint a gyógyszer alkalmazásával való okozati összefüggés megbízható megállapítására.

² Beszámoltak hyperammonaemiás encephalopathiával összefüggésben kialakuló tudatállapot-változással járó súlyos formákról is.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A betegek körülbelül 2%-ánál számoltak be epekövességről vagy azzal kapcsolatos epebántalmakról. A hepaticus transzaminázok szintjének emelkedését a betegek 2%-ánál jelentették gyógyszer mellékhatásként. A normálérték felső határának tízszeresét meghaladó mértékű, hepatitisre utaló transzaminázszint-emelkedés nem gyakran fordult elő (0,3%). A forgalomba hozatalt követően májelégtelenségről számoltak be a deferazirox-szal kapcsolatban, ami esetenként halálos kimenetelű volt (lásd 4.4 pont). A forgalomba hozatalt követően metabolikus acidózisról számoltak be. Ezeknek a betegeknek a többsége vesekárosodásban, renalis tubulopathiában (Fanconi-szindrómában) vagy hasmenésben, illetve olyan betegségben szenvedett, amelyben a sav-bázis egyensúly zavara ismert szövődmény (lásd 4.4 pont). Súlyos akut pancreatitis eseteit észlelték, dokumentált biliaris alapbetegségek nélkül. Más vaskelátoros kezelésekhez hasonlóan a deferaziroxszal kezelt betegeknél nem gyakran megfigyeltek magas hangfrekvenciákat érintő halláscsökkenést és lencsehomályt (korai szürkehályog) (lásd 4.4 pont).

Kreatinin-clearance a transzfúzió okozta vastülterhelés esetén

Két randomizált és négy, nyílt elrendezésű, legfeljebb 5 éves időtartamú vizsgálat 2102 felnőtt és gyermekgyógyászati, béta-thalassaemiában és vastülterhelésben szenvedő, deferazirox diszpergálódó tablettával kezelt betegének retrospektív metaanalízisében a kezelés első éve alatt a kreatinin-clearance átlagos csökkenése 13,2% volt a felnőtt betegeknél (95%-os CI: -14,4% – -12,1%; n = 935), és 9,9% volt (95%-os CI: -11,1% – -8,6%; n = 1142) a gyermekgyógyászati betegeknél. Kétszázötven olyan betegnél, akit legfeljebb 5 évig követtek, nem észlelték az átlagos kreatinin-clearance szintjének további csökkenését.

A vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómákban szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálat

Egy 1 éves vizsgálatban a vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómákban és a vastülterhelésben szenvedő betegeknél (diszpergálódó tableta, napi 10 mg/ttkg-os dózisban) a hasmenés (9,1%), a bőrkiütés (9,1%) és a hányinger (7,3%) volt a leggyakoribb, a vizsgált gyógyszerrel összefüggő nemkívánatos esemény. A betegek 5,5%-ánál kóros szérumkreatinin-szintről és 1,8%-ánál kóros kreatinin-clearance-értékről számoltak be. A hepaticus transzaminázoknak a kiindulási érték 2-szeresét és a normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó emelkedéséről a betegek 1,8%-ánál számoltak be.

Gyermekek és serdülők

Két klinikai vizsgálatban a legfeljebb 5 évig tartó deferazirox-kezelés nem befolyásolta a kezelt gyermekek növekedését és nemi érését (lásd 4.4 pont).

A 2-5 éves gyermekeknél gyakrabban számoltak be hasmenésről, mint az idősebb betegeknél.

Renalis tubulopathiáról elsősorban a béta-thalassaemiás, deferaziroxszal kezelt gyermekek és serdülők esetén számoltak be. A forgalomba hozatalt követő jelentésekben nagy százalékban fordult elő gyermekeknél a Fanconi-szindrómával összefüggésbe hozható metabolikus acidózis.

Akut pancreatitist jelentettek, főként gyermekeknél és serdülőknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az akut túladagolás korai tünetei az emésztőrendszeri hatások, például a hasi fájdalom, a hasmenés, a hányinger és a hányás. Máj- és vesebetegségekről számoltak be, beleértve a májenzimek és a kreatininszint emelkedésével járó eseteket is, amelyek a kezelés abbahagyása után rendeződtek. Egy tévedésből beadott, egyszeri 90 mg/ttkg-os dózis Fanconi-szindrómához vezetett, ami a kezelés után megszűnt.

A deferaziroxnak nincs specifikus antidotuma. A túladagolás kezelésére szolgáló standard eljárások alkalmazása, valamint a tüneti kezelés indokolt lehet, az orvos megítélése szerint.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vaskelátképző anyagok, ATC kód: V03AC03

Hatásmechanizmus

A deferazirox egy orálisan aktív kelátor, amely nagymértékben szelektív a vas(III)-ra. Ez egy háromfogú ligand, amely nagy affinitással, 2:1 arányban köti meg a vasat. A deferazirox elősegíti a vas kiválasztását, elsősorban a székletbe. A deferazirox alacsony affinitással köti meg a cinket és a rezet, és nem okozza ezen fémek tartósan alacsony szintjét a szérumban.

Farmakodinámiás hatások

Vastúlterhelt felnőtt talassaemiás betegek bevonásával végeztek egy, a vas-egyensúlyt tanulmányozó metabolikus vizsgálatot, melyben a deferazirox 10, 20, illetve 40 mg/ttkg napi dózisban (diszpergálódó tablettá formájában) 0,119; 0,329; illetve 0,445 mg Fe/testtömegkilogramm/nap mértékű átlagos nettó vaskiválasztást indukált.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A klinikai hatásossági vizsgálatokat az EXJADE diszpergálódó tablettával végezték (az alábbiakban a szöveg erre a készítményre hivatkozik „deferazirox” néven). A deferazirox granulátum adagja 34%-kal elmarad a deferazirox diszpergálódó tablettá dózisától, a legközelebbi egész tablettára kerekítve (lásd 5.2 pont).

A deferaziroxot 411 felnőtt (életkor: ≥ 16 év), valamint 292 gyermek és serdülő (életkor: 2 és < 16 év között) betegnél vizsgálták, akik vértranszfúzió okozta krónikus vastúlterhelésben szenvedtek. A gyermekek közül 52 volt 2-5 éves korú. A transzfúziót igénylő alapbetegségek többek között a következők voltak: béta-thalassaemia, sarlósejtes anaemia és egyéb veleszületett és szerzett anaemiák (myelodysplasiás szindrómák [MDS], Diamond–Blackfan-szindróma, aplasticus anaemia és egyéb, nagyon ritka anaemiák).

A gyakran transzfundált béta-thalassaemiás felnőttek, valamint gyermekek és serdülők deferazirox diszpergálódó tablettá gyógyszerformával történő kezelése egy éven keresztül, napi 20, illetve 30 mg/ttkg dózissal a szervezet teljes vastartalmára utaló paraméterek csökkenését eredményezte. A máj vastartalmának csökkenése átlagosan körülbelül -0,4, illetve -8,9 mg Fe/g máj (biopszia száraz tömege) volt, míg a szérumferritinszint átlagosan körülbelül -36, illetve -926 mikrogramm/l-rel csökkent. Ugyanezen dózisok mellett a vaskiválasztás és a vasbevitel aránya 1,02 (ami a vasháztartás nettó egyensúlyára utal), illetve 1,67 (ami nettó vaskiválasztásra utal) volt. A deferazirox hasonló terápiás választ indukált más típusú anaemiában szenvedő, vastúlterhelt betegek esetében. A transzfúzióban vagy vércserében nem gyakran részesülő betegeknek 1 éven keresztül adott napi 10 mg/ttkg dózis (diszpergálódó tablettá formájában) mellett állandó szinten maradt a máj vastartalma és a szérumferritin szintje, és ezen kezelés a vasháztartás nettó egyensúlyának kialakulását indukálta. A szérumferritinszint a havi ellenőrzések során a máj vaskoncentrációjának változásait tükrözte, ami arra utal, hogy a szérumferritinszint trendjének követése alkalmas a kezelésre adott válasz

monitorozására. Az MR-vizsgálatokra vonatkozó korlátozott klinikai adatok (29, kiinduláskor szabályos szív működésű beteg) arra utalnak, hogy az 1 éven keresztül alkalmazott deferazirox 10-30 mg/ttkg/nap dózisban (diszpergálódó tabletta formájában) csökkentheti a szív vastartalmát is (az MRI T2*-értéke átlagosan 18,3 ms-ról 23,0 ms-ra nőtt).

Az 586 béta-thalassaemiában, illetve transzfúziós vastúlterhelésben szenvedő beteg bevonásával végzett kulcsfontosságú összehasonlító vizsgálat fő analízise nem igazolta a „nem rosszabb, mint” hipotézist a deferazirox diszpergálódó tabletta esetén a deferoxaminhoz viszonyítva, a teljes betegmintában. A vizsgálat post-hoc elemzése arra utalt, hogy a betegek azon alcsoportjában, akiknél a máj vaskoncentrációja ≥ 7 mg Fe/g száraz tömeg volt és deferazirox diszpergálódó tabletta (20, illetve 30 mg/ttkg) vagy deferoxamin (35 mg/ttkg – ≥ 50 mg/ttkg) kezelést kaptak, a non-inferioritási kritériumok teljesültek. Ugyanakkor azon betegeknél, akiknek a máj vaskoncentrációja < 7 mg Fe/g száraz tömeg volt és deferazirox diszpergálódó tabletta (5, illetve 10 mg/ttkg) vagy deferoxamin (20-35 mg/ttkg) kezelést kaptak, a non-inferioritást nem lehetett megállapítani a két kelátor adagolásának eltérése miatt. Ezen eltérés abból adódott, hogy a deferoxamint kapó betegek a vizsgálat előtt alkalmazott dózis szedését folytathatták, akkor is ha az meghaladta a protokollban meghatározott dózist. Ebben a kulcsfontosságú vizsgálatban 56, hat éven aluli beteg vett részt, közülük 28-an kaptak deferazirox diszpergálódó tablettát.

A preklinikai és klinikai vizsgálatok alapján úgy tűnt, hogy a deferazirox diszpergálódó tabletta aktivitása elérheti a deferoxaminét, ha 2:1 arányú adagolást alkalmaznak (tehát a deferazirox diszpergálódó tabletta dózisa számszerűleg fele a deferoxamin dózisának). A deferazirox granulátum esetén 3:1 arányú dózisarány mérlegelhető (azaz egy olyan deferazirox granulátum dózis, ami számszerűen egyharmada a deferoxamin dózisának). Ezen adagolási ajánlást azonban a klinikai vizsgálatokban nem értékelték prospektív módon.

Ezenkívül, azoknál a betegeknél, akik sarlósejtes vagy különféle ritka anaemiában szenvedtek, és akiknek a májában a vaskoncentráció ≥ 7 mg Fe/g száraz tömeg volt, a deferazirox diszpergálódó tabletta 20, illetve 30 mg/ttkg-ig terjedő dózisokban a máj vaskoncentrációjának és a szérumban a ferritinszintjének hasonló mértékű csökkenését érte el, mint a béta-thalassaemiás betegeknél.

225, MDS-ben (alacsony/közepes-1 kockázat) és vértranszfúziók okozta vastúlterhelésben szenvedő beteggel végeztek placebokontrollos, randomizált vizsgálatot. A vizsgálat eredménye arra utal, hogy a deferaziroxnak pozitív hatása van az eseménymentes túlélésre (event-free survival, EFS; összetett végpont, beleértve a nem halálos szív- és májbetegségeket) és a szérumban a ferritinszintre. A biztonságossági profil az MDS-es betegeknél végzett korábbi vizsgálatoknak megfelelő volt.

Egy 5 éves obszervációs vizsgálatban, amelyben 267, (a beválogatáskor) 2 - < 6 éves, transzfúziós haemosiderosisban szenvedő gyermek kapott deferaziroxot, az Exjade biztonságossági és tolerabilitási profiljában nem volt klinikailag jelentős különbség a 2 - < 6 éves gyermekeknek az összes felnőtthez, valamint az idősebb gyermekekhez és serdülőkhöz képest, beleértve a szérumban a kreatinin-szint $> 33\%$ -os, és a normálérték felső határa fölé történő emelkedését legalább két, egymást követő alkalommal (3,1%), valamint az alanin-aminotranszferáz-szintnek (ALAT, SGPT) a normálérték felső határának 5-szöröse fölé történő emelkedését is (4,3%). Az ALAT egyszeri emelkedéséről a vizsgálatban végig résztvevő 145 beteg 20,0%-ánál, az aszpartát-aminotranszferáz egyszeri emelkedéséről 8,3%-ánál számoltak be.

Egy, a deferazirox filmtabletta és deferazirox diszpergálódó tabletta biztonságosságát értékelő vizsgálatban 173, vértranszfúziótól függő thalassaemia szindrómában vagy myelodysplasiás szindrómában szenvedő felnőttet, valamint gyermeket és serdülőt kezeltek 24 hétig. A filmtabletta és a diszpergálódó tabletta biztonságossági profilját hasonlónak találták.

Nyílt elrendezésű, 1:1 arányban randomizált vizsgálatot végeztek 224 transfúzió-dependens anaemiában és vértranszfúziók okozta vastülterhelésben szenvedő, 2 – < 18 éves gyermek-, illetve serdülőkorú beteg részvételével a terápiakövetés, a hatásosság és a biztonságosság meghatározására granulátum gyógyszerformájú deferazirox alkalmazása esetén, a diszpergálódó tabletta gyógyszerformával összehasonlítva. A vizsgálatban részt vevő betegek többségénél (142 fő, 63,4%) béta-thalassaemia major áll fenn, 108 betegnél (48,2%) még nem végeztek vaskelátképző-kezelést (iron chelation therapy, ICT) (medián életkor 2 év, 92,6%-uk 2 – < 10 éves), 116 fő (51,8%) pedig részesült előzetes ICT-ben (medián életkor 7,5 év, 71,6%-uk 2 – < 10 éves), közülük 68,1% kapott korábban deferaziroxot. Az elsődleges elemzésben – amelyet ICT-vel még nem kezelt betegeknél végeztek 24 heti kezelést követően – a terápiakövetés aránya 84,26% volt a deferazirox diszpergálódó tablettát kapó vizsgálati karon, míg 86,84% volt a deferazirox granulátumot kapó vizsgálati karon; nem állapítottak meg statisztikailag szignifikáns különbséget. Hasonlóképpen nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két vizsgálati kar között a szérumszint (SF) kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos változásában sem (–171,52 mikrogramm/l) [95%-os CI: –517,40, 174,36] diszpergálódó tabletta [DT] esetén és 4,84 mikrogramm/l [95%-os CI: –333,58, 343,27] a granulátum gyógyszerforma esetén, az átlagok közti különbség [granulátum – DT] 176,36 mikrogramm/l [95%-os CI: –129,00, 481,72], kétoldali p-érték = 0,25). A vizsgálat azzal a következtetéssel zárult, hogy a terápiakövetés és a hatásosság nem különbözött a deferazirox granulátumot, illetve a deferazirox diszpergálódó tablettát kapó vizsgálati karok között a különböző időpontokban (24 és 48 hét után). A biztonságossági profil összességében hasonló volt a granulátum és a diszpergálódó tabletta gyógyszerforma esetén.

A vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómákban és vastülterhelésben szenvedő betegeknél a deferazirox diszpergálódó tablettával történő kezelést egy 1 évig tartó, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálattal értékelték. A vizsgálat két különböző, deferazirox diszpergálódó tablettát alkalmazó kezelési séma (a kezdődózisok 5, illetve 10 mg/ttkg/nap, mindkét karon 55 beteggel), illetve a megfelelő placebo (56 beteg) hatásosságát hasonlította össze. A vizsgálatba 145 felnőtt és 21 gyermek vagy serdülő beteg került bevonásra. Az elsődleges hatásossági paraméter a máj vaskoncentrációjának (LIC) a kiindulási szintől való változása volt, 12 hónapos kezelést követően. A másodlagos hatásossági paraméterek egyike a szérumszint változása volt a kiindulási érték és a negyedik negyed között. 10 mg/ttkg/nap kezdődózis mellett a deferazirox diszpergálódó tabletta a szervezet teljes vasszintje indikátorainak csökkenéséhez vezetett. A máj vaskoncentrációja átlagosan 3,80 mg Fe/g száraz tömeggel csökkent a deferazirox diszpergálódó tablettával kezelt betegeknél (10 mg/ttkg/nap kezdődózis) és 0,38 mg Fe/g száraz tömeggel nőtt a placebóval kezelt betegeknél ($p < 0,001$). A szérumszint 222,0 mikrogramm/l-rel csökkent a deferazirox diszpergálódó tablettával kezelt betegeknél (10 mg/ttkg/nap kezdődózis) és 115 mikrogramm/l-rel nőtt a placebóval kezelt betegeknél ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az EXJADE granulátum biohasznosulása magasabb, mint az EXJADE diszpergálódó tabletta formáé. A hatáserősség módosítás után a granulátum gyógyszerforma (4 × 90 mg-os hatáserősség) az éhomi állapotban mért átlagos plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) tekintetében egyenértékű volt az EXJADE diszpergálódó tablettával (500 mg-os hatáserősség). A C_{max} 34%-kal növekedett (90%-os CI: 27,9%-40,3%), ugyanakkor a klinikai expozíció/válaszreakció analízis nem bizonyított az ilyen jellegű emelkedésre utaló, klinikailag jelentős hatást.

Felszívódás

A deferazirox (diszpergálódó tabletta gyógyszerforma) orális adagolását követően a maximális plazmakoncentráció kialakulásáig eltelt idő (t_{max}) mediánértéke körülbelül 1,5-4 óra. A deferazirox (diszpergálódó tabletta gyógyszerforma) abszolút biohasznosulása (AUC) körülbelül 70%-a az intravénás dózisénak. A granulátum forma abszolút biohasznosulását nem határozták meg. A deferazirox granulátum biohasznosulása 52%-kal magasabb volt, mint a diszpergálódó tablettáé.

Egy, a táplálék hatását értékelő vizsgálat, amelyben granulátumot adtak egészséges önkénteseknek éhomi körülmények között, alacsony zsírtartalmú (a zsírtartalom = a bevitt kalória körülbelül 30%-a) vagy magas zsírtartalmú (a zsírtartalom a bevitt kalória > 50%-a) étel mellett, azt mutatta, hogy az alacsony zsírtartalmú étkezés után kissé csökkent az AUC (10%-kal) és a C_{max} (11%-kal). Magas zsírtartalmú étkezés után csak az AUC emelkedett enyhén (18%-kal). A granulátum almaszósszal vagy joghurttal való bevétele esetén az étel hatása nem jelentkezett.

Eloszlás

A deferazirox nagymértékben (99%) kötődik a plazmafehérjékhez, csaknem kizárólag szérumalbuminhoz, és felnőtteknél a megoszlási térfogata kicsi, körülbelül 14 liter.

Biotranszformáció

A deferazirox elsődleges metabolikus útvonala a glükuronidáció, melyet biliaris kiválasztás követ. A belekben a glükuronidált metabolitok dekonjugációja, majd újrafelszívódása (enterohepatikus körforgás) valószínűsíthető: egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban egyetlen dózis deferazirox után kolesztiramin adása a deferazirox-expozíció (AUC) 45%-os csökkenését eredményezte.

A deferazirox glükuronidációját elsősorban az UGT1A1, és kisebb mértékben az UGT1A3 végzi. A deferazirox CYP450 által katalizált (oxidatív) metabolizmusa embernél kismértékűnek tűnik (körülbelül 8%). *In vitro* nem figyelték meg a deferazirox metabolizmusának hidroxiurea általi gátlását.

Elimináció

A deferazirox és metabolitjai elsősorban a székletbe választódnak ki (a bevitt dózis 84%-a). A renalis kiválasztódás a deferazirox és metabolitjai esetében minimális mértékű (a bevitt dózis 8%-a). Az átlagos eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) 8 és 16 óra közötti. A deferazirox biliaris kiválasztásában szerepet játszik az MRP2- és MXR- (BCRP) transzporter.

Linearitás/nem-linearitás

A deferazirox C_{max} - és AUC_{0-24h} -értéke dinamikus egyensúlyi állapotban a dózissal megközelítőleg lineárisan növekedett. Többszörös adagolás esetén az expozíció 1,3-2,3 értékű akkumulációs faktorrally növekedett.

Betegcsoportok jellemzői

Gyermekek és serdülők

Serdülők (12 – ≤ 17 év), illetve gyermekek (2 – < 12 év) esetében a deferazirox egyszeri és ismételt adagolását követően kisebb mértékű volt a teljes expozíció, mint felnőtteknél. 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél az expozíció körülbelül 50%-kal alacsonyabb volt, mint felnőtteknél. Ennek várhatóan nincs klinikai következménye, mivel az adagolást a terápiás válasz függvényében személyre szabottan kell meghatározni.

Nem

Nők esetében mérsékeltlen alacsonyabb a deferazirox látszólagos clearance-értéke (17,5%-kal), mint férfiaknál. Ennek várhatóan nincs klinikai következménye, mivel az adagolást a terápiás válasz függvényében személyre szabottan kell meghatározni.

Idősek

Idősek (65 éves vagy annál idősebb betegek) körében nem vizsgálták a deferazirox farmakokinetikáját.

Vese- vagy májkárosodás

Nem vizsgálták a deferazirox farmakokinetikáját vesekárosodásban szenvedő betegeknél. A deferazirox farmakokinetikáját nem befolyásolta, ha a májtranszaminázok legfeljebb a normáltartomány felső határának ötszöröséig emelkedtek.

Egy klinikai vizsgálatban, ahol egyszeri 20 mg/ttkg-os deferazirox diszpergálódó tablettá dőzist adtak, az átlagos expozíció 16%-kal emelkedett az enyhe májkárosodásban (Child-Pugh osztályozás szerinti A stádium), és 76%-kal a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél (Child-Pugh osztályozás szerinti B stádium), a normális májfunkciót mutatókhoz képest. A deferazirox átlagos C_{max} -értéke 22%-kal emelkedett enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél. Egy súlyos májkárosodásban (Child-Pugh osztályozás szerinti C stádium) szenvedő beteg esetében az expozíció 2,8-szeresére emelkedett (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dőzistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A legfontosabb hatások a vesetoxicitás és a lencsehomály (szürkehályog) voltak. Hasonló eredményeket figyeltek meg újszülött és fiatal állatoknál. A vesetoxicitást elsősorban a vasmegvonás következményének tartják a korábban vastúlterhelésben nem szenvedő állatoknál.

Az *in vitro* genotoxicitási vizsgálatok negatív eredményt adtak (Ames-teszt, kromoszómaaberrációs teszt), míg halálos dőzissal kezelt, nem vastúlterhelt patkányoknál *in vivo* a deferazirox micronucleusok képződését okozta a csontvelőben, de a májban nem. Vassal terhelt patkányoknál ilyen hatásokat nem figyeltek meg. A deferazirox nem volt karcinogén egy patkányokkal végzett 2 éves, valamint egy p53+/- heterozigóta transzgenikus egerekkel végzett 6 hónapos vizsgálat alapján.

A reprodukciós toxicitási potenciált patkányokon és nyulakon vizsgálták. A deferazirox nem teratogén, de növelte a csontrendszert érintő variációk, valamint a halvaszületett utódok gyakoriságát patkányoknál, a nem vastúlterhelt anya számára súlyosan toxikus, nagy dőzisek mellett. A deferazirox nem gyakorolt egyéb hatást a termékenységre vagy a szaporodásra.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mikrokristályos cellulóz
Kroszpovidon
Povidon
Magnézium-sztearát
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Poloxamer

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polietilén-tereftalát (PET)/alumínium/polietilén (PE) tasak.

Az egységcsomagolás 30 tasakot tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

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

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. augusztus 28.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. április 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

EXJADE 90 mg, 180 mg és 360 mg filmtabletta

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

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

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

EXJADE 90 mg, 180 mg és 360 mg granulátum tasakban

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalombahozatali engedély jogosultja minden tagállamban működő felügyeleti programjának eredményeiről tájékoztatja az Európai Gyógyszerügynökséget és a CHMP-t.

Az EXJADE forgalomba hozatala előtt, a forgalombahozatali engedély jogosultjának minden tagállamban egyetértésre kell jutnia az illetékes nemzeti hatósággal a képzési anyag formáját és tartalmát illetően, beleértve a kommunikációs eszközöket, a forgalmazás módjait, illetve minden más is.

A képzési anyag célja az egészségügyi szakemberek és betegek informálása a kockázat minimalizálása érdekében:

- A nem megfelelő adagolásról és biológiai monitorozásról
- Az EXJADE filmtabletta/granulátum és egy generikus deferazirox diszpergálódó tabletták közötti váltás miatt bekövetkező gyógyszerelési hibákról.

A gyógyszerelési hiba kockázata az EXJADE filmtabletta/granulátum és a különböző MAH-ok által forgalmazott, diszpergálódó tabletták gyógyszerformájú generikus deferazirox-készítmények közötti váltás miatt állhat fenn, attól függően, hogy az adott ország piacán egyidejűleg forgalomban vannak-e ezek a gyógyszerformák. A forgalombahozatali engedély jogosultjának minden tagországban, ahol az EXJADE forgalomban van, biztosítania kell az összes olyan egészségügyi szakember és beteg számára, akik várhatóan felírják, kiadják és alkalmazzák az EXJADE-et az elérhető gyógyszerformákra (EXJADE filmtabletta és EXJADE granulátum) vonatkozóan az összes indikációban, az alábbi oktatási csomagot:

- Az orvosoknak szóló képzési anyag
- A betegeknek szóló tájékoztató csomag

Az oktatási anyagok további időszakos terjesztése szükséges, különösen a kísérőirat termékbiztonsági információinak olyan jelentős változása esetén, amely az oktatási anyagok frissítését indokolttá teszi.

A forgalombahozatali engedély jogosultja eltérő kartondobozt, buborékcsomagolást és tablettát fog használni a gyógyszerformák esetén (filmtabletta és granulátum).

Az orvosoknak szóló képzési anyagnak tartalmaznia kell:

- Az Alkalmazási előírást
- Az Egészségügyi szakemberek számára szóló útmutatót (amely a gyógyszert felíró orvosok számára készült ellenőrzőlistát is tartalmaz)

Az egészségügyi szakemberek számára szóló útmutatónak az alábbi legfontosabb elemeket kell tartalmaznia attól függően, hogy az adott ország piacán egyidejűleg forgalomban vannak-e ezek a deferaziroxot tartalmazó gyógyszerformák:

- Az EU-ban rendelkezésre álló deferazirox gyógyszerformák leírását (EXJADE filmtabletta és granulátum)
 - Az eltérő adagolási rendeket.
 - Az alkalmazás különböző körülményeit.
- Az EXJADE filmtabletta/granulátum és az EXJADE diszpergálódó tabletták közötti váltást elősegítő dóziskonvertáló táblázatot, amely referenciaként alkalmazható az EXJADE filmtabletta/granulátum és a generikus deferazirox diszpergálódó tabletták közötti váltás során.
- A javasolt dózisokat és a kezelés elkezdésének szabályait.
- A ferritinszint havonkénti ellenőrzésének szükségességét
- Információt arról, hogy a deferazirox néhány betegben a szérumkreatinin-szint emelkedését okozza
 - A szérumkreatinin-szint ellenőrzésének szükségességét
 - A kezelés megkezdése előtt két alkalommal
 - A kezelés megkezdése vagy módosítása utáni első hónapban hetente
 - Ezt követően havonta
 - A dózis 10 mg/ttkg-mal történő csökkentésének szükségességét, amennyiben a szérumkreatinin-szint megemelkedik:
 - Felnőttek: > 33%-kal meghaladja a kiindulási értéket, és a kreatinin-clearance értéke a normáltartomány alsó határa alá csökken (90 ml/perc)
 - Gyermekek: a normáltartomány felső határát meghaladja, vagy a kreatinin-clearance értéke a normáltartomány alsó határa alá csökken két egymást követő kontrollvizsgálat alkalmával.
 - A dózis csökkentését követően a kezelés megszakításának szükségességét, amennyiben a szérumkreatinin-szint megemelkedik:
 - Felnőttek és gyermekek: > 33%-kal magasabb marad a kiindulási értéknél, vagy a kreatinin-clearance értéke a normáltartomány alsó határa alá csökken (90 ml/perc)
 - A vesebiopszia megfontolásának szükségességét:
 - Amennyiben a szérumkreatinin-szint emelkedett, és ha egyéb kóros jelenség észlelhető (pl. proteinuria, Fanconi szindróma tünetei).
- A kreatinin-clearance meghatározásának fontosságát
- Rövid összefoglalást a kreatinin-clearance meghatározásának módszereiről
- Információt arról, hogy az EXJADE-del kezelt betegeknél előfordulhat a szérumtranszamináz-szintek emelkedése
 - A májfunkciós vizsgálatok elvégzésének szükségességét a kezelés megkezdése előtt, majd azt követően havonta vagy gyakrabban, amennyiben klinikailag indokolt
 - Figyelmeztetést arra vonatkozóan, hogy a készítmény nem írható fel előzetesen súlyos májbetegségben szenvedő betegeknek
 - A kezelés megszakításának szükségességét, amennyiben a májenzimszintek tartós és progresszív emelkedése volt megfigyelhető.
- Az évenkénti hallás- és látásvizsgálat szükségességét

- A szérumkreatinin, kreatinin-clearance, proteinuria, májenzimek, ferritin kezelés előtti értékeit tartalmazó tájékoztató táblázat szükségességét, a példát lásd alább:

A kezelés megkezdése előtt	
Szérumkreatinin a -X. napon	1. érték
Szérumkreatinin a -Y. napon	2. érték

X és Y – azok a napok (meg kell határozni), amikor a méréseket a kezelés megkezdése előtt el kell végezni.

- A túlzott kelátképzés kockázatára és a szérumferritin-szintek és a vese- és májfunkció szoros monitorozásának szükségességére vonatkozó figyelmeztetés.
- A terápiás dózis módosításának és a kezelés megszakításának szabályai, amikor a szérum kitűzött ferritinszintje +/- a máj vaskoncentrációja elérésre került.
- A nem transzfúzió-dependens thalassaemia (NTDT) szindróma kezelésére vonatkozó ajánlásokat:
 - Arra vonatkozó információt, hogy az NTDT-s betegeknél csak egy terápiás ciklus javasolt.
 - A gyermekgyógyászati betegeknél a máj vaskoncentráció és a szérumferritin-szint szorosabb monitorozása szükségességére vonatkozó figyelmeztetést.
 - Gyermekgyógyászati betegeknél a hosszú távú kezelés jelenleg nem ismert biztonságossági következményeire vonatkozó figyelmeztetést.

A betegeknek szóló tájékoztató csomagnak tartalmaznia kell:

- A Betegtájékoztatót
- Betegeknek szóló útmutatót

A betegeknek szóló útmutatónak az alábbi legfontosabb elemeket kell tartalmaznia:

- A szérumkreatinin, kreatinin-clearance, proteinuria, májenzim- és ferritinértékek rendszeres ellenőrzésének szükségességéről és időpontjáról szóló információt
 - Esetleges vesebiopszia elvégzésének mérlegeléséről szóló információt, amennyiben jelentős veserendellenesség lép fel
 - A kapható különböző orális gyógyszerformákat (pl. filmtabletta, granulátum és a deferazirox diszpergálódó tabletták generikus változatai), és az ezekhez a gyógyszerformákhoz társuló, főbb különbségeket (azaz eltérő adagolási rend, az alkalmazás különböző körülményei, különös tekintettel az étellel együtt történő adásra).
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): A deferazirox diszpergált és filmtabletta gyógyszerforma hosszú távú expozíció és biztonságosság értékelésének érdekében, a forgalombahozatali engedély jogosultjának, a CHMP által elfogadott protokoll szerinti obszervációs vizsgálatot kell lefolytatnia olyan, 10 év fölötti, vértranszfúziótól nem függő thalassaemiás gyermekgyógyászati betegeken, akiknél a deferoxamin-kezelés ellenjavallt vagy nem megfelelő. A klinikai vizsgálati jelentés benyújtásra kell kerüljön.	2025. július

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Exjade 90 mg filmtabletta

deferazirox

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

90 mg deferazirox tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 filmtabletta

90 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/356/011	30 filmtabletta
EU/1/06/356/012	90 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Exjade 90 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA (BLUEBOX-OT IS TARTALMAZÓ)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Exjade 90 mg filmtabletta

deferazirox

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

90 mg deferazirox tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 300 db (10 db 30 db-os kiszerezés) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/356/013 300 (10 csomag 30 darabos) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Exjade 90 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES KARTONDOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Exjade 90 mg filmtabletta

deferazirox

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

90 mg deferazirox tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön-külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/356/013

300 (10 csomag 30 darabos) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Exjade 90 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Exjade 90 mg filmtabletta

deferazirox

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Exjade 180 mg filmtabletta

deferazirox

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

180 mg deferazirox tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 filmtabletta

90 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/356/014	30 filmtabletta
EU/1/06/356/015	90 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Exjade 180 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA (BLUEBOX-OT IS TARTALMAZÓ)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Exjade 180 mg filmtabletta

deferazirox

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

180 mg deferazirox tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 300 db (10 db 30 db-os kiszerezés) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/356/016 300 (10 csomag 30 darabos) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Exjade 180 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES KARTONDOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Exjade 180 mg filmtabletta

deferazirox

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

180 mg deferazirox tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön-külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/356/016 300 (10 csomag 30 darabos) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Exjade 180 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Exjade 180 mg filmtabletta

deferazirox

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Exjade 360 mg filmtabletta

deferazirox

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

360 mg deferazirox tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 filmtabletta

90 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/356/017	30 filmtabletta
EU/1/06/356/018	90 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Exjade 360 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA (BLUEBOX-OT IS TARTALMAZÓ)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Exjade 360 mg filmtabletta

deferazirox

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

360 mg deferazirox tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 300 db (10 db 30 db-os kiszerezés) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/356/019 300 (10 csomag 30 darabos) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Exjade 360 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES KARTONDOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Exjade 360 mg filmtabletta

deferazirox

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

360 mg deferazirox tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

30 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön-külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/356/019 300 (10 csomag 30 darabos) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Exjade 360 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Exjade 360 mg filmtabletta

deferazirox

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Exjade 90 mg granulátum tasakban
deferazirox

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

90 mg deferazirox tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum tasakban

30 tasak

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/356/020 30 tasak

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Exjade 90 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Exjade 90 mg granulátum
deferazirox
Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

162 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Exjade 180 mg granulátum tasakban
deferazirox

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

180 mg deferazirox tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum tasakban

30 tasak

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/356/021 30 tasak

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Exjade 180 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Exjade 180 mg granulátum
deferazirox
Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

324 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Exjade 360 mg granulátum tasakban
deferazirox

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

360 mg deferazirox tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum tasakban

30 tasak

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/356/022 30 tasak

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Exjade 360 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Exjade 360 mg granulátum
deferazirox
Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

648 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

EXJADE 90 mg filmtabletta
EXJADE 180 mg filmtabletta
EXJADE 360 mg filmtabletta
deferazirox

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek vagy az Ön gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az EXJADE és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az EXJADE szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az EXJADE-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az EXJADE-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az EXJADE és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az EXJADE

Az EXJADE egy deferazirox nevű hatóanyagot tartalmaz. Ez egy vaskelátképző, amelyet a szervezetben felhalmozódott vas (más néven: vastülterhelés) eltávolítására alkalmaznak. Megköti és eltávolítja a felesleges vasat, mely aztán a széklettel távozik a szervezetből.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az EXJADE

Különböző típusú vérszegénységekben (például talasszémiában, sarlósejtes vérszegénységben vagy mielodiszpláziás szindrómában - MDS) szenvedő betegek kezelése során ismételt vérátömlesztésekre lehet szükség. A gyakori vérátömlesztések azonban a vas túlzott mértékű felhalmozódását okozhatják. Ez abból adódik, hogy a vér vasat tartalmaz, és a szervezet nem rendelkezik természetes folyamatokkal a vérátömlesztés során bevitt vasfelesleg eltávolítására. A vastülterhelés idővel a vérátömlesztéstől nem függő talasszémiás szindrómákban szenvedő betegeknél is kialakulhat, elsősorban azért, mivel az alacsony vörösvértestszám miatt megnövekszik a táplálékkal bevitt vas felszívódása. Idővel a vasfelesleg károsíthatja a létfontosságú szerveket, például a májat és a szívet. A *vaskelátképzőknek* nevezett gyógyszereket a vasfelesleg eltávolítására és a szervkárosodás kockázatának csökkentésére alkalmazzák.

Az EXJADE-et a gyakori vérátömlesztések által okozott krónikus vastülterhelés kezelésére alkalmazzák 6 éves és idősebb, béta-talasszémiában szenvedő betegeknél.

Az EXJADE-et a krónikus vastülterhelés kezelésére is alkalmazzák a béta-talasszémia majorban szenvedő betegeknél a rendszertelen vérátömlesztés által okozott vastülterhelés kezelésére, valamint egyéb típusú vérszegénységben szenvedő betegek, illetve 2-5 éves gyermekek kezelésére, amikor a deferoxamin-kezelés ellenjavallt vagy nem megfelelő.

Az EXJADE-et olyan 10 éves vagy idősebb betegek kezelésére is alkalmazzák, akiknek a talasszémia szindrómájukkal összefüggő vastülterhelésük van, de nincs szükségük vérátömlesztésre, és a deferoxamin-kezelés ellenjavallt vagy nem megfelelő.

2. Tudnivalók az EXJADE szedése előtt

Ne szedje az EXJADE-et

- ha allergiás a deferaziroxra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Amennyiben ez érvényes Önre, **közölje kezelőorvosával, mielőtt bevinné az EXJADE-et.** Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, kérjen tanácsot kezelőorvosától.
- ha közepesen súlyos vagy súlyos vesebetegségben szenved.
- ha jelenleg bármilyen egyéb vaskelátképző gyógyszert szed.

Az EXJADE nem ajánlott

- ha előrehaladott stádiumú mielodiszpláziás szindrómában (MDS) (olyan vérképzőszervi megbetegedés, amelyben a csontvelő kevés vörsejtet termel) szenved vagy előrehaladott rákos daganata van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az EXJADE szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha vese- vagy májbetegségben szenved.
- ha vastülterhelés miatti szívbántalma van.
- ha a vizelete mennyiségének jelentős csökkenését észleli (vesebetegség jele).
- ha súlyos bőrkiütés, nehézlégzés és szédülés, vagy főként az arcán vagy a torkában jelentkező duzzanat alakul ki Önnél (súlyos allergiás reakció jelei, lásd 4. Lehetséges mellékhatások részt).
- ha az alábbi tünetek bármelyikének kombinációját észleli: bőrkiütés, bőrpír, az ajkak, a szem vagy a szájüreg felhólyagosodása, a bőr hámlása, magas láz, influenzaszerű tünetek, megnagyobbodott nyirokcsomók (súlyos bőrreakció jelei, lásd 4. Lehetséges mellékhatások részt).
- ha egyidejűleg álmoságot, a has felső részének jobb oldalán jelentkező fájdalmat, bőre vagy szemei besárgulását vagy erőteljes sárgaságát, valamint sötét színű vizeletet észlel (májbetegség jelei).
- ha nehézségeket tapasztal a gondolkodás, az információk felidézése, illetve a problémák megoldása terén, vagy kevésbé ébernek, illetve tudatosnak érzi magát, esetleg álmos és alacsony az energiaszintje (ezek a jelek a vér magas ammóniaszintjére utalnak, ami máj- vagy veseproblémák miatt alakulhat ki – lásd még 4. Lehetséges mellékhatások részt).
- ha vért hány és/vagy fekete színű a széklete.
- ha gyakran fáj a hasa, különösen evés vagy az EXJADE beszedése után.
- ha gyakran ég a gyomra.
- ha a vérvizsgálat során kiderül, hogy alacsony a vérlemezkesháma vagy a fehérvérsejtszáma.
- ha homályosan lát.
- ha hasmenése van vagy hány.

Ha ezek bármelyike érvényes Önre, azonnal közölje kezelőorvosával.

Az EXJADE-kezelés nyomonkövetése

A kezelés során rendszeresen fognak Önnél vér- és vizeletvizsgálatokat végezni. Ezzel ellenőrzik a szervezetében lévő vas mennyiségét (a vér *ferritinszintjét*), és így állapítják meg az EXJADE-kezelés hatásosságát. A vizsgálatokkal ellenőrzik továbbá a veseműködést (a vér kreatininszintjét, fehérje jelenlétét a vizeletben) és a májműködést (a vér transzaminázszintjét). Lehetséges, hogy kezelőorvosa a veséből vett szövetminta (vesebiopszia) elvégzését rendeli el Önnél, ha jelentős vesekárosodásra gyanakszik. A májában lévő vas mennyiségének meghatározása érdekében MR (mágneses rezonancia)-vizsgálatot is végezhetnek Önnél. Kezelőorvosa ezen vizsgálatok eredményeinek figyelembevételével határozza meg az EXJADE Ön számára leginkább megfelelő adagját, és felhasználja majd ezeket a vizsgálatokat annak eldöntésére is, hogy mikor kell abbahagynia az EXJADE szedését.

A kezelés alatt elővigyázatosságból évente ellenőrizni fogják a látását és a hallását.

Egyéb gyógyszerek és az EXJADE

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, különösen az alábbiakról:

- egyéb, a vassal kelátot képző vegyületek, amelyeket tilos az EXJADE-del szedni.
- alumíniumtartalmú savkötők (a gyomorégés kezelésére alkalmazott gyógyszerek), amelyeket nem szabad az EXJADE-del azonos napszakban szedni.
- ciklosporin (az átültetett szerv kilökődésének megakadályozására alkalmazzák, vagy egyéb betegségekben, például reumás ízületi gyulladásban vagy atópiás bőrgyulladásban),
- szimvasztatin (a koleszterinszint csökkentésére alkalmazzák),
- bizonyos fájdalomcsillapítók vagy gyulladáscsökkentő gyógyszerek (pl. acetilszalicilsav, ibuprofén, kortikoszteroidok),
- szájon át alkalmazandó biszfoszfonátok (a csonttritkulás kezelésére alkalmazzák),
- véralvadásgátló gyógyszerek (antikoagulánsok) (a vérrögképződés megelőzésére vagy annak kezelésére alkalmazzák),
- hormonális fogamzásgátlók,
- bepridil, ergotamin (szívbetegségek és migrén esetén alkalmazzák),
- repaglinid (a cukorbetegség kezelésére alkalmazzák),
- rifampicin (a tuberkulózis kezelésére alkalmazzák),
- fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin (az epilepszia kezelésére alkalmazzák),
- ritonavir (a HIV-fertőzés kezelése során alkalmazzák),
- paklitaxel (daganatos megbetegedések [rák] kezelésére alkalmazzák),
- teofillin (légzőszervi megbetegedések, például az asztma kezelésére alkalmazzák),
- klozapin (pszichiátriai kórképek, például szkizofrénia kezelésére alkalmazzák),
- tizanidin (izomlazítóként alkalmazzák),
- kolesztiramin (a vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmazzák),
- buszulfán (transzplantáció előtt alkalmazott gyógyszer, amelyet a saját csontvelő kiirtására használnak a transzplantációt megelőzően),
- midazolám (szorongás és/vagy alvászavar oldására alkalmazzák).

Ezek közül a gyógyszerek közül némelyik esetén kiegészítő vizsgálatokra lehet szükség annak érdekében, hogy azok szintjét ellenőrizzék a vérben.

Idős betegek (65 éves és idősebb)

Az EXJADE-et a 65 éves vagy idősebb betegek ugyanolyan adagban szedhetik, mint más felnőttek. Előfordulhat, hogy az idős betegek több mellékhatást (főként hasmenést) észlelnek, mint a fiatalabb betegek. Náluk a kezelőorvosnak gondosabban kell ellenőriznie azon mellékhatásokat, melyek az adagolás módosítását tehetik szükségessé.

Gyermekek és serdülők

Az EXJADE-et szedhetik rendszeresen vérátömlesztést kapó, 2 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők, valamint rendszeresen vérátömlesztést nem kapó, 10 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők. A kezelőorvos a beteg növekedésével párhuzamosan módosítja az adagot.

Az EXJADE 2 éves kor alatti gyermekeknek nem ajánlott.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Az EXJADE alkalmazása nem javasolt terhesség idején, kivéve, ha egyértelműen szükséges.

Ha Ön a terhesség megelőzésére hormonális fogamzásgátlót alkalmaz, akkor Önnek kiegészítő vagy eltérő típusú fogamzásgátlást (pl. óvszert) kell alkalmaznia, mivel az EXJADE csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát.

Az EXJADE-kezelés idején nem javasolt a szoptatás.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha az EXJADE bevétele után szédül, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, amíg a szédülés meg nem szűnik.

Az EXJADE nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az EXJADE-et?

Az EXJADE-kezelést olyan orvos fogja ellenőrizni, aki jártas a vérátömlesztések által okozott vastülterhelés kezelésében.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi EXJADE-et kell bevenni

Az EXJADE adagja minden esetben a beteg testsúlyától függ. Kezelőorvosa kiszámolja az Ön számára szükséges adagot és közli Önnel, hogy hány tablettát kell bevennie naponta.

- A rendszeresen vérátömlesztést kapó betegeknél a kezelés megkezdésekor az EXJADE filmtabletta szokásos adagja 14 mg testtömegkilogrammonként. Az Ön egyedi kezelési igényeitől függően kezelőorvosa ennél magasabb vagy alacsonyabb kezdőadagot is javasolhat.
- A rendszeresen vérátömlesztést nem kapó betegeknél a kezelés megkezdésekor az EXJADE filmtabletta szokásos napi adagja 7 mg testtömegkilogrammonként.
- Attól függően, hogy az Ön szervezete miként reagál a kezelésre, kezelőorvosa a későbbiekben növelheti vagy csökkentheti az EXJADE adagját.
- Az EXJADE filmtabletta legmagasabb ajánlott napi adagja
 - a rendszeresen vérátömlesztést kapó betegeknél 28 mg testtömegkilogrammonként,
 - a rendszeresen vérátömlesztést nem kapó felnőtt betegeknél 14 mg testtömegkilogrammonként,
 - a rendszeresen vérátömlesztést nem kapó gyermekeknél és serdülőknél 7 mg testtömegkilogrammonként.

Néhány országban a deferazirox más gyártó által előállított diszpergálódó tabletták formájában is forgalomban lehet. Ha ilyen diszpergálódó tablettáról EXJADE filmtabletta alkalmazására tér át, meg fog változni az adagja. Kezelőorvosa kiszámolja, mekkora adagra lesz szüksége és hány filmtablettát kell bevennie naponta.

Mikor kell bevenni az EXJADE-et

- Az EXJADE-et naponta egyszer, egy kevés vízzel vegye be, minden nap körülbelül azonos időpontban.
 - Az EXJADE filmtablettát vagy éhgyomorral vagy egy könnyű étkezés közben vegye be.
- Ha az EXJADE-et minden nap azonos időpontban veszi be, az is könnyebben eszébe jut, hogy mikor kell bevennie a tablettákat.

Azoknak a betegeknek, akik nem képesek egészben lenyelni a tablettákat, az EXJADE filmtabletta összetörhető, és a teljes adag bevehető lágy ételre, pl. joghurtra vagy almaszószra (almapürére) rászórva. Az ételt azonnal, és teljes egészében el kell fogyasztani. Ne tárolja későbbi felhasználásra.

Mennyi ideig kell szedni az EXJADE-et

Folyamatosan, minden nap szedje az EXJADE-et – mindaddig, amíg kezelőorvosa azt mondja Önnek. Ez egy hosszú távú gyógykezelés, amely hónapokig vagy évekig is eltarthat. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát és felméri, hogy a kezelés eléri-e a kívánt hatást (lásd még a 2. pontot: „Az EXJADE-kezelés nyomonkövetése”).

Ha az EXJADE-kezelés időtartamára vonatkozó kérdései vannak, forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több EXJADE-et vett be

Ha túl sok EXJADE-et vett be, vagy ha valaki más veszi be véletlenül a tablettákat, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához vagy egy kórházhoz tanácsért. Mutassa meg az orvosnak a gyógyszer dobozát. Előfordulhat, hogy sürgős orvosi ellátásra szorul. Olyan mellékhatásokat észlelhet, mint például a hasi fájdalom, a hasmenés, hányinger és hányás, valamint a vese- vagy májproblémák, amelyek súlyosak is lehetnek.

Ha elfelejtette bevenni az EXJADE-et

Ha elfelejt bevenni egy adagot, még aznap vegye be, amint eszébe jut. A következő adagot az eredeti rend szerint vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a rákövetkező napon a kihagyott tabletták pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az EXJADE szedését

Csak akkor hagyja abba az EXJADE szedését, ha kezelőorvosa ezt tanácsolja Önnek. Ha abbahagyja a gyógyszer szedését, a felesleges vas nem távozik a szervezetéből (lásd még a „Mennyi ideig kell szedni az EXJADE-et” című bekezdést fentebb).

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepesen súlyos, és általában néhány nappal vagy héttel a kezelés után megszűnik.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek és azonnali orvosi ellátást igényelhetnek.

Ezek a mellékhatások nem gyakoriak (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet) vagy ritkák (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet).

- Ha súlyos kiütés vagy légzési nehézség és szédülés, illetve elsősorban az arcot és torkot érintő duzzanat jelentkezik (súlyos allergiás reakció jelei),
- Ha az alábbi tünetek bármelyikének kombinációját észleli: bőrkiütés, bőrpír, az ajkak, a szem vagy a szájüreg felhólyagosodása, a bőr hámlása, magas láz, influenzaszerű tünetek, megnagyobbodott nyirokcsomók (súlyos bőrreakciók jelei),
- Ha azt észleli, hogy jelentős mértékben csökken a vizeletürítése (a vesék rendellenességére utaló jel),
- Ha egyidejűleg álmoságot, a has felső részének jobb oldalán jelentkező fájdalmat, bőre vagy szemei besárgulását vagy erőteljes sárgaságát, valamint sötét színű vizeletet észlel (májbetegség jelei),
- Ha nehézségeket tapasztal a gondolkodás, az információk felidézése, illetve a problémák megoldása terén, vagy kevésbé ébernek, illetve tudatosnak érzi magát, esetleg álmos és alacsony az energiaszintje (ezek a jelek a vér magas ammóniaszintjére utalnak, ami máj- vagy veseproblémák miatt alakulhat ki, és az agyi funkció megváltozásához vezet),
- Ha vért hány és/vagy fekete a széklete,
- Ha gyakran fáj a hasa, különösen evés vagy az EXJADE beszedése után,
- Ha gyakran ég a gyomra,
- Ha részleges látásvesztést észlel,
- Ha erős fájdalmat észlel a has felső részén (hasnyálmirigy-gyulladás),

hagyja abba a gyógyszer szedését, és haladéktalanul értesítse kezelőorvosát.

Egyes mellékhatások súlyossá válhatnak.

Ezek a mellékhatások nem gyakoriak.

- Ha a látása homályossá válik,
- Ha csökken a hallása,

a lehető leghamarabb értesítse a kezelőorvosát.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- A vese működését ellenőrző laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek eltérései.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Emésztőrendszeri zavarok, például émelygés, hányás, hasmenés, hasfájás, haspuffadás, székrekedés, emésztési zavarok
- Kiütés
- Fejfájás
- Májműködési zavar
- Viszketés
- Kóros vizeletvizsgálati eredmény (fehérje a vizeletben)

Ha ezek bármelyike súlyos formában jelentkezik, értesítse kezelőorvosát.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Szédülés
- Láz
- Torokfájás
- A kezek vagy a lábak duzzadása
- A bőr színének megváltozása
- Szorongás
- Alvászavar
- Fáradtság

Ha ezek bármelyike súlyos formában jelentkezik, értesítse kezelőorvosát.

A gyakoriság nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

- A véralvadásban résztvevő sejtek számának csökkenése (trombocitopénia), a vörösvértestek számának csökkenése (súlyosbodó anémia), a fehérvérsejtek számának csökkenése (neutropénia) vagy az összes vérsejt-típus számának a csökkenése (páncitopénia).
- Hajhullás.
- Vesekőképződés.
- Csökkent vizeletmennyiség.
- A gyomor- vagy bélfal átfűródása, amely fájdalmas lehet, és hányingert okozhat.
- Erős fájdalom a has felső részén (hasnyálmirigy-gyulladás).
- Kóros savszint a vérben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az EXJADE-et tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:, illetve EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ne vegyen be a gyógyszerből, ha a csomagolás sérült vagy azt felnyitották.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az EXJADE

A készítmény hatóanyaga a deferazirox.

- Minden EXJADE 90 mg filmtabletta 90 mg deferaziroxot tartalmaz.
- Minden EXJADE 180 mg filmtabletta 180 mg deferaziroxot tartalmaz.
- Minden EXJADE 360 mg filmtabletta 360 mg deferaziroxot tartalmaz.

Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, povidon, magnézium-sztearát, vízmentes koloid szilícium-dioxid és poloxamer. A tabletták bevonóanyaga a következőket tartalmazza: hipromellóz; titán-dioxid (E171); makrogol (4000); talkum, indigókármin alumíniumlakk (E132).

Milyen az EXJADE külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az EXJADE filmtabletta formájában kerül forgalomba. A filmtabletta ovális, és mindkét oldalán domború. A filmtabletta 90 mg, 180 mg vagy 360 mg deferaziroxot tartalmaz.

- Minden EXJADE 90 mg filmtabletta világoskék, egyik oldalán „90”, a másik oldalán „NVR” felirat látható.
- Minden EXJADE 180 mg filmtabletta középkek, egyik oldalán „180”, a másik oldalán „NVR” felirat látható.
- Minden EXJADE 360 mg tablettát sötétkek, egyik oldalán „360”, a másik oldalán „NVR” felirat látható.

Egy buboréksomagolást tartalmazó kiszerelés 30 vagy 90 filmtablettát tartalmaz. A gyűjtőcsomagolás 300 darab (10 csomag 30 darabos) filmtablettát tartalmaz.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszerelés, illetve mindegyik hatáserősség kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

EXJADE 90 mg granulátum tasakban
EXJADE 180 mg granulátum tasakban
EXJADE 360 mg granulátum tasakban
deferazirox

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek vagy az Ön gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az EXJADE és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az EXJADE szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az EXJADE-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az EXJADE-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az EXJADE és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az EXJADE

Az EXJADE egy deferazirox nevű hatóanyagot tartalmaz. Ez egy vaskelátképző, amelyet a szervezetben felhalmozódott vas (más néven: vastülterhelés) eltávolítására alkalmaznak. Megköti és eltávolítja a felesleges vasat, mely aztán a széklettel távozik a szervezetből.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az EXJADE

Különböző típusú vérszegénységekben (például talasszémiában, sarlósejtes vérszegénységben vagy mielodiszpláziás szindrómában - MDS) szenvedő betegek kezelése során ismételt vérátömlesztésekre lehet szükség. A gyakori vérátömlesztések azonban a vas túlzott mértékű felhalmozódását okozhatják. Ez abból adódik, hogy a vér vasat tartalmaz, és a szervezet nem rendelkezik természetes folyamatokkal a vérátömlesztés során bevitt vasfelesleg eltávolítására. A vastülterhelés idővel a vérátömlesztéstől nem függő talasszémiás szindrómákban szenvedő betegeknél is kialakulhat, elsősorban azért, mivel az alacsony vörösvértestszám miatt megnövekszik a táplálékkal bevitt vas felszívódása. Idővel a vasfelesleg károsíthatja a létfontosságú szerveket, például a májat és a szívet. A *vaskelátképzőknek* nevezett gyógyszereket a vasfelesleg eltávolítására és a szervkárosodás kockázatának csökkentésére alkalmazzák.

Az EXJADE-et a gyakori vérátömlesztések által okozott krónikus vastülterhelés kezelésére alkalmazzák 6 éves és idősebb, béta-talasszémia majorban szenvedő betegeknél.

Az EXJADE-et a krónikus vastülterhelés kezelésére is alkalmazzák a béta-talasszémia majorban szenvedő betegeknél a rendszertelen vérátömlesztés által okozott vastülterhelés kezelésére, valamint egyéb típusú vérszegénységben szenvedő betegek, illetve 2-5 éves gyermekek kezelésére, amikor a deferoxamin-kezelés ellenjavallt vagy nem megfelelő.

Az EXJADE-et olyan 10 éves vagy idősebb betegek kezelésére is alkalmazzák, akiknek a talasszémia szindrómájukkal összefüggő vastülterhelésük van, de nincs szükségük vérátömlesztésre, és a deferoxamin-kezelés ellenjavallt vagy nem megfelelő.

2. Tudnivalók az EXJADE szedése előtt

Ne szedje az EXJADE-et

- ha allergiás a deferaziroxra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Amennyiben ez érvényes Önre, **közölje kezelőorvosával, mielőtt bevinné az EXJADE-et.** Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, kérjen tanácsot kezelőorvosától.
- ha közepesen súlyos vagy súlyos vesebetegségben szenved.
- ha jelenleg bármilyen egyéb vaskelátképző gyógyszert szed.

Az EXJADE nem ajánlott

- ha előrehaladott stádiumú mielodiszpláziás szindrómában (MDS) (olyan vérképzőszervi megbetegedés, amelyben a csontvelő kevés vérséjtet termel) szenved vagy előrehaladott rákos daganata van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az EXJADE szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha vese- vagy májbetegségben szenved.
- ha vastülterhelés miatti szívbántalma van.
- ha a vizelete mennyiségének jelentős csökkenését észleli (vesebetegség jele).
- ha súlyos bőrkiütés, nehézlégzés és szédülés, vagy főként az arcán vagy a torkában jelentkező duzzanat alakul ki Önnél (súlyos allergiás reakció jelei, lásd 4. Lehetséges mellékhatások részt).
- ha az alábbi tünetek bármelyikének kombinációját észleli: bőrkiütés, bőrpír, az ajkak, a szem vagy a szájüreg felhólyagosodása, a bőr hámlása, magas láz, influenzaszerű tünetek, megnagyobbodott nyirokcsomók (súlyos bőrreakció jelei, lásd 4. Lehetséges mellékhatások részt).
- ha egyidejűleg álmoságot, a has felső részének jobb oldalán jelentkező fájdalmat, bőre vagy szemei besárgulását vagy erőteljes sárgaságát, valamint sötét színű vizeletet észlel (májbetegség jelei).
- ha nehézségeket tapasztal a gondolkodás, az információk felidézése, illetve a problémák megoldása terén, vagy kevésbé ébernek, illetve tudatosnak érzi magát, esetleg álmos és alacsony az energiaszintje (ezek a jelek a vér magas ammóniaszintjére utalnak, ami máj- vagy veseproblémák miatt alakulhat ki – lásd még 4. Lehetséges mellékhatások részt).
- ha vért hány és/vagy fekete színű a széklete.
- ha gyakran fáj a hasa, különösen evés vagy az EXJADE beszedése után.
- ha gyakran ég a gyomra.
- ha a vérvizsgálat során kiderül, hogy alacsony a vérlemezkesszáma vagy a fehérvérsejtszáma.
- ha homályosan lát.
- ha hasmenése van vagy hány.

Ha ezek bármelyike érvényes Önre, azonnal közölje kezelőorvosával.

Az EXJADE-kezelés nyomonkövetése

A kezelés során rendszeresen fognak Önnél vér- és vizeletvizsgálatokat végezni. Ezzel ellenőrzik a szervezetében lévő vas mennyiségét (a vér *ferritinszintjét*), és így állapítják meg az EXJADE-kezelés hatásosságát. A vizsgálatokkal ellenőrzik továbbá a veseműködést (a vér kreatininszintjét, fehérje jelenlétét a vizeletben) és a májműködést (a vér transzaminázszintjét). Lehetséges, hogy kezelőorvosa a veséből vett szövetminta (vesebiopszia) elvégzését rendeli el Önnél, ha jelentős vesekárosodásra gyanakszik. A májában lévő vas mennyiségének meghatározása érdekében MR (mágneses rezonancia)-vizsgálatot is végezhetnek Önnél. Kezelőorvosa ezen vizsgálatok eredményeinek figyelembevételével határozza meg az EXJADE Ön számára leginkább megfelelő adagját, és felhasználja majd ezeket a vizsgálatokat annak eldöntésére is, hogy mikor kell abbahagynia az EXJADE szedését.

A kezelés alatt elővigyázatosságból évente ellenőrizni fogják a látását és a hallását.

Egyéb gyógyszerek és az EXJADE

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, különösen az alábbiakról:

- egyéb, a vassal kelátot képző vegyületek, amelyeket tilos az EXJADE-del szedni.
- alumíniumtartalmú savkötők (a gyomorégés kezelésére alkalmazott gyógyszerek), amelyeket nem szabad az EXJADE-del azonos napszakban szedni.
- ciklosporin (az átültetett szerv kilökődésének megakadályozására alkalmazzák, vagy egyéb betegségekben, például reumás ízületi gyulladásban vagy atópiás bőrgyulladásban),
- szimvasztatin (a koleszterinszint csökkentésére alkalmazzák),
- bizonyos fájdalomcsillapítók vagy gyulladáscsökkentő gyógyszerek (pl. acetilszalicilsav, ibuprofén, kortikoszteroidok),
- szájon át alkalmazandó biszfoszfonátok (a csonttrikulás kezelésére alkalmazzák),
- véralvadásgátló gyógyszerek (antikoagulánsok) (a vérrögképződés megelőzésére vagy annak kezelésére alkalmazzák),
- hormonális fogamzásgátlók,
- bepridil, ergotamin (szívbetegségek és migrén esetén alkalmazzák),
- repaglinid (a cukorbetegség kezelésére alkalmazzák),
- rifampicin (a tuberkulózis kezelésére alkalmazzák),
- fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin (az epilepszia kezelésére alkalmazzák),
- ritonavir (a HIV-fertőzés kezelése során alkalmazzák),
- paklitaxel (daganatos megbetegedések [rák] kezelésére alkalmazzák),
- teofillin (légzőszervi megbetegedések, például az asztma kezelésére alkalmazzák),
- klozapin (pszichiátriai kórképek, például szkizofrénia kezelésére alkalmazzák),
- tizanidin (izomlazítóként alkalmazzák),
- kolesztiramin (a vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmazzák),
- buszulfán (transzplantáció előtt alkalmazott gyógyszer, amelyet a saját csontvelő kiirtására használnak a transzplantációt megelőzően),
- midazolám (szorongás és/vagy alvászavar oldására alkalmazzák).

Ezek közül a gyógyszerek közül némelyik esetén kiegészítő vizsgálatokra lehet szükség annak érdekében, hogy azok szintjét ellenőrizzék a vérben.

Idős betegek (65 éves és idősebb)

Az EXJADE-et a 65 éves vagy idősebb betegek ugyanolyan adagban szedhetik, mint más felnőttek. Előfordulhat, hogy az idős betegek több mellékhatást (főként hasmenést) észlelnek, mint a fiatalabb betegek. Náluk a kezelőorvosnak gondosabban kell ellenőriznie azon mellékhatásokat, melyek az adagolás módosítását tehetik szükségessé.

Gyermekek és serdülők

Az EXJADE-et szedhetik rendszeresen vérátömlesztést kapó, 2 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők, valamint rendszeresen vérátömlesztést nem kapó, 10 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők. A kezelőorvos a beteg növekedésével párhuzamosan módosítja az adagot.

Az EXJADE 2 éves kor alatti gyermekeknek nem ajánlott.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Az EXJADE alkalmazása nem javasolt terhesség idején, kivéve, ha egyértelműen szükséges.

Ha Ön a terhesség megelőzésére hormonális fogamzásgátlót alkalmaz, akkor Önnek kiegészítő vagy eltérő típusú fogamzásgátlást (pl. óvszert) kell alkalmaznia, mivel az EXJADE csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát.

Az EXJADE-kezelés idején nem javasolt a szoptatás.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha az EXJADE bevétele után szédül, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, amíg a szédülés meg nem szűnik.

Az EXJADE nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tasakonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az EXJADE-et?

Az EXJADE-kezelést olyan orvos fogja ellenőrizni, aki jártas a vérátömlesztések által okozott vastúlterhelés kezelésében.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi EXJADE-et kell bevenni

Az EXJADE adagja minden esetben a beteg testsúlyától függ. Kezelőorvosa kiszámolja az Ön számára szükséges adagot és közli Önnel, hogy hány tasakkal kell bevennie naponta.

- A rendszeresen vérátömlesztést kapó betegeknél a kezelés megkezdésekor az EXJADE granulátum szokásos adagja 14 mg testtömegkilogrammonként. Az Ön egyedi kezelési igényeitől függően kezelőorvosa ennél magasabb vagy alacsonyabb kezdőadagot is javasolhat.
- A rendszeresen vérátömlesztést nem kapó betegeknél a kezelés megkezdésekor az EXJADE granulátum szokásos napi adagja 7 mg testtömegkilogrammonként.
- Attól függően, hogy az Ön szervezete miként reagál a kezelésre, kezelőorvosa a későbbiekben növelheti vagy csökkentheti az EXJADE adagját.
- Az EXJADE granulátum legmagasabb ajánlott napi adagja
 - a rendszeresen vérátömlesztést kapó betegeknél 28 mg testtömegkilogrammonként,
 - a rendszeresen vérátömlesztést nem kapó felnőtt betegeknél 14 mg testtömegkilogrammonként,
 - a rendszeresen vérátömlesztést nem kapó gyermekeknél és serdülőknél 7 mg testtömegkilogrammonként.

Néhány országban a deferazirox más gyártó által előállított diszpergálódó tablettá formájában is forgalomban lehet. Ha ilyen diszpergálódó tablettáról EXJADE granulátum alkalmazására tér át, meg fog változni az adagja. Kezelőorvosa kiszámolja, mekkora adagra lesz szüksége és hány tasak granulátumot kell bevennie naponta.

Mikor kell bevenni az EXJADE-et

- Az EXJADE-et naponta egyszer, egy kevés vízzel vegye be, minden nap körülbelül azonos időpontban.
 - Az EXJADE granulátumot egy könnyű étkezés közben vagy anélkül vegye be.
- Ha az EXJADE-et minden nap azonos időpontban veszi be, az is könnyebben eszébe jut, hogy mikor kell bevennie a gyógyszert.

Az EXJADE granulátumot a teljes adagnak lágy ételre, pl. joghurtra vagy almaszószra (almapürére) való szórásával kell bevenni. Az ételt azonnal, és teljes egészében el kell fogyasztani. Ne tárolja későbbi felhasználásra.

Mennyi ideig kell szedni az EXJADE-et

Folyamatosan, minden nap szedje az EXJADE-et – mindaddig, amíg kezelőorvosa azt mondja Önnek. Ez egy hosszú távú gyógykezelés, amely hónapokig vagy évekig is eltarthat. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát és felméri, hogy a kezelés eléri-e a kívánt hatást (lásd még a 2. pontot: „Az EXJADE-kezelés nyomonkövetése”).

Ha az EXJADE-kezelés időtartamára vonatkozó kérdései vannak, forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több EXJADE-et vett be

Ha túl sok EXJADE-et vett be, vagy ha valaki más veszi be véletlenül a granulátumot, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához vagy egy kórházhoz tanácsért. Mutassa meg az orvosnak a granulátum dobozát. Előfordulhat, hogy sürgős orvosi ellátásra szorul. Olyan mellékhatásokat észlelhet, mint például a hasi fájdalom, a hasmenés, hányinger és hányás, valamint a vese- vagy májproblémák, amelyek súlyosak is lehetnek.

Ha elfelejtette bevenni az EXJADE-et

Ha elfelejt bevenni egy adagot, még aznap vegye be, amint eszébe jut. A következő adagot az eredeti rend szerint vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a rákövetkező napon a kihagyott granulátum pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az EXJADE szedését

Csak akkor hagyja abba az EXJADE szedését, ha kezelőorvosa ezt tanácsolja Önnek. Ha abbahagyja a gyógyszer szedését, a felesleges vas nem távozik a szervezetéből (lásd még a „Mennyi ideig kell szedni az EXJADE-et” című bekezdést fentebb).

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepesen súlyos, és általában néhány nappal vagy héttel a kezelés után megszűnik.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek és azonnali orvosi ellátást igényelhetnek.

Ezek a mellékhatások nem gyakoriak (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet) vagy ritkák (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet).

- Ha súlyos kiütés vagy légzési nehézség és szédülés, illetve elsősorban az arcot és torkot érintő duzzanat jelentkezik (súlyos allergiás reakció jelei),
 - Ha az alábbi tünetek bármelyikének kombinációját észleli: bőrkiütés, bőrpír, az ajkak, a szem vagy a szájüreg felhólyagosodása, a bőr hámlása, magas láz, influenzaszerű tünetek, megnagyobbodott nyirokcsomók (súlyos bőrreakciók jelei),
 - Ha azt észleli, hogy jelentős mértékben csökken a vizeletürítése (a vesék rendellenességére utaló jel),
 - Ha egyidejűleg álmoosságot, a has felső részének jobb oldalán jelentkező fájdalmat, bőre vagy szeméi besárgulását vagy erőteljes sárgaságát, valamint sötét színű vizeletet észlel (májbetegség jelei),
 - Ha nehézségeket tapasztal a gondolkodás, az információk felidézése, illetve a problémák megoldása terén, vagy kevésbé ébernek, illetve tudatosnak érzi magát, esetleg álmos és alacsony az energiaszintje (ezek a jelek a vér magas ammóniaszintjére utalnak, ami máj- vagy veseproblémák miatt alakulhat ki, és az agyi funkció megváltozásához vezet),
 - Ha vért hány és/vagy fekete a széklete,
 - Ha gyakran fáj a hasa, különösen evés vagy az EXJADE beszedése után,
 - Ha gyakran ég a gyomra,
 - Ha részleges látásvesztést észlel,
 - Ha erős fájdalmat észlel a has felső részén (hasnyálmirigy-gyulladás),
- hagyja abba a gyógyszer szedését, és haladéktalanul értesítse kezelőorvosát.**

Egyes mellékhatások súlyossá válhatnak.

Ezek a mellékhatások nem gyakoriak.

- Ha a látása homályossá válik,
- Ha csökken a hallása,

a lehető leghamarabb értesítse a kezelőorvosát.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- A vese működését ellenőrző laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek eltérései.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Emésztőrendszeri zavarok, például émelygés, hányás, hasmenés, hasfájás, haspuffadás, székrekedés, emésztési zavarok
- Kiütés
- Fejfájás
- Májműködési zavar
- Viszketés
- Kóros vizeletvizsgálati eredmény (fehérje a vizeletben)

Ha ezek bármelyike súlyos formában jelentkezik, értesítse kezelőorvosát.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Szédülés
- Láz
- Torokfájás
- A kezek vagy a lábak duzzadása
- A bőr színének megváltozása
- Szorongás
- Alvászavar
- Fáradtság

Ha ezek bármelyike súlyos formában jelentkezik, értesítse kezelőorvosát.

A gyakoriság nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

- A véralvadásban résztvevő sejtek számának csökkenése (trombocitopénia), a vörösvértestek számának csökkenése (súlyosbodó anémia), a fehérvérsejtek számának csökkenése (neutropénia) vagy az összes vérsejt-típus számának a csökkenése (páncitopénia).
- Hajhullás.
- Vesekőképződés.
- Csökkent vizeletmennyiség.
- A gyomor- vagy bélfal átfúródása, amely fájdalmas lehet, és hányingert okozhat.
- Erős fájdalom a has felső részén (hasnyálmirigy-gyulladás).
- Kóros savszint a vérben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az EXJADE-et tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A tasakon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:, illetve EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ne vegyen be a gyógyszerből, ha a csomagolás sérült vagy azt felnyitották.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az EXJADE

A készítmény hatóanyaga a deferazirox.

- Minden EXJADE 90 mg granulátum tasak 90 mg deferaziroxot tartalmaz.
- Minden EXJADE 180 mg granulátum tasak 180 mg deferaziroxot tartalmaz.
- Minden EXJADE 360 mg granulátum tasak 360 mg deferaziroxot tartalmaz.

Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, povidon, magnézium-sztearát, vízmentes koloid szilícium-dioxid és poloxamer.

Milyen az EXJADE külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az EXJADE granulátum fehér vagy majdnem fehér, tasakban kiszerelt granulátum formájában kerül forgalomba.

A csomagolás 30 tasakot tartalmaz.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik hatáserősség kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.