

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

EXJADE 90 mg filmuhúðaðar töflur
EXJADE 180 mg filmuhúðaðar töflur
EXJADE 360 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

EXJADE 90 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 90 mg deferasirox.

EXJADE 180 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 180 mg deferasirox.

EXJADE 360 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 360 mg deferasirox.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

EXJADE 90 mg filmuhúðaðar töflur
Ljósbláar, sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur, kúptar báðum megin með sniðbrún og áletrun (NVR á annarri hliðinni og 90 á hinn hliðinni). Stærð töflunnar er u.þ.b. 10,7 mm x 4,2 mm.

EXJADE 180 mg filmuhúðaðar töflur
Milliblaar, sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur, kúptar báðum megin með sniðbrún og áletrun (NVR á annarri hliðinni og 180 á hinn hliðinni). Stærð töflunnar er u.þ.b. 14 mm x 5,5 mm.

EXJADE 360 mg filmuhúðaðar töflur
Dökkbláar, sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur, kúptar báðum megin með sniðbrún og áletrun (NVR á annarri hliðinni og 360 á hinn hliðinni). Stærð töflunnar er u.þ.b. 17 mm x 6,7 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

EXJADE er ætlað til meðferðar við langvarandi járnafhleðslu (iron overload) vegna tíðra blóðgjafa (≥ 7 ml/kg/mánuð af pökkuðum rauðum blóðkornum) hjá sjúklingum, 6 ára og eldri, með alvarlegt beta-dvergekornablóðleysi.

EXJADE er einnig ætlað til meðferðar við langvarandi járnafhleðslu vegna blóðgjafa þegar ekki má nota deferoxamin eða meðferð með deferoxamini er ófullnægjandi, handa eftirfarandi sjúklingahópum:

- börn á aldrinum 2 til 5 ára með alvarlegt beta-dvergekornablóðleysi ásamt járnafhleðslu vegna tíðra blóðgjafa (≥ 7 ml/kg/mánuð af pökkuðum rauðum blóðkornum),
- fullorðnir og börn 2 ára og eldri með alvarlegt beta-dvergekornablóðleysi ásamt járnafhleðslu vegna blóðgjafa sem ekki eru tíðar (< 7 ml/kg/mánuð af pökkuðum rauðum blóðkornum),
- fullorðnir og börn 2 ára og eldri með aðrar tegundir blóðleysis.

EXJADE er einnig ætlað til meðferðar við langvarandi járnafhleðslu sem þarfnast klóbindingarmeðferðar þegar ekki má nota deferoxamin eða meðferð með deferoxamini er ófullnægjandi, hjá sjúklingum, 10 ára og eldri, með dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð við langvarandi járnafhleðslu á að hefja og hafa umsjón með meðferð með EXJADE.

Skammtar

Járnafhleðsla vegna blóðgjafa

Mælt er með því að meðferð sé hafin eftir að gefnar hafa verið um það bil 20 einingar (u.þ.b. 100 ml/kg) af pökkuðum rauðum blóðkornum eða þegar klínískt eftirlit gefur til kynna að langvarandi járnafhleðsla sé til staðar (t.d. sermisþéttni ferritins > 1.000 $\mu\text{g/l}$). Reikna skal skammta (í mg/kg) og námunda þá að næsta styrkleika heillar töflu.

Markmið meðferðar til klóbindingar járnsmiðna eru að fjarlægja járnsmiðna sem fylgir blóðgjöfinni og, eftir því sem þörf krefur, að draga úr járnsmiðna.

Gæta skal varúðar við klóbindingarmeðferð til að draga úr hættu á of mikilli klóbindingu hjá öllum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Í löndum Evrópusambandsins eru lyf sem innihalda deferasirox fáanleg sem filmuhúðaðar töflur og dreifitöflur og eru þau markaðssett undir mismunandi sérlyfjaheitum sem samheitalyf við EXJADE. Vegna mismunandi lyfjahvarfa þarf að nota 30% lægri skammt af EXJADE filmuhúðuðum töflum samanborið við ráðlagðan skammt af EXJADE dreifitöflum (sjá kafla 5.1).

Tafla 1 Ráðlagðir skammtar við járnafhleðslu vegna blóðgjafa

	Filmuhúðaðar töflur	Blóðgjafir	Ferritin í sermi
Upphafsskammtur	14 mg/kg/sólarhring	Eftir 20 einingar (u.þ.b. 100 ml/kg af pökkuðum rauðum blóðkornum	eða >1.000 µg/l
Aðrir upphafs-skammtar	21 mg/kg/sólarhring	>14 ml/kg/mánuði af pökkuðum rauðum blóðkornum (u.þ.b. >4 einingar/mánuði fyrir fullorðinn)	
	7 mg/kg/sólarhring	<7 ml/kg/mánuði af pökkuðum rauðum blóðkornum (u.þ.b. <2 einingar/mánuði fyrir fullorðinn)	
Fyrir sjúklinga á fullnægjandi meðferð með deferoxamini	Einn þriðji af deferoxamin skammti		
Eftirlit			Mánaðarlega
Tilætluð mörk			500-1.000 µg/l
Aðlögunarskref (á 3-6 mánaða fresti)	Aukning 3,5 - 7 mg/kg/sólarhring Allt að 28 mg/kg/sólarhring		>2.500 µg/l
	Minnkun 3,5 - 7 mg/kg/sólarhring Hjá sjúklingum á meðferð með skömmtum >21 mg/kg/sólarhring - Þegar tilætlaðri þéttni er náð		≤2.500 µg/l 500-1.000 µg/l
Hámarks-skammtur	28 mg/kg/sólarhring		
Íhuga hlé á meðferð			<500 µg/l

Upphafsskammtur

Ráðlagður upphafsskammtur af EXJADE filmuhúðuðum töflum er 14 mg/kg líkamsþunga.

Íhuga má að nota upphafsskammtinn 21 mg/kg af EXJADE filmuhúðuðum töflum handa sjúklingum ef draga þarf úr auknu járn magni í líkama þeirra og þeir fá einnig meira en 14 ml/kg/mánuð af þökkuðum rauðum blóðkornum (um það bil >4 einingar/mánuð handa fullorðnum).

Íhuga má að nota upphafsskammtinn 7 mg/kg af EXJADE filmuhúðuðum töflum handa sjúklingum ef ekki þarf að draga úr auknu járn magni í líkama þeirra og þeir fá einnig minna en 7 ml/kg/mánuð af þökkuðum rauðum blóðkornum (um það bil <2 einingar/mánuð handa fullorðnum). Fylgjast skal með svörun sjúklingsins og íhuga skammtaaukningu ef nægileg verkun fæst ekki (sjá kafla 5.1).

Um sjúklinga sem eru í fullnægjandi meðferð með deferoxamini gildir, að íhuga skal upphafsskammt af EXJADE filmuhúðuðum töflum sem er tölulega einn þriðji af skammtinum af deferoxamini (sjúklingur sem fær t.d. 40 mg/kg/dag af deferoxamini 5 daga í viku (eða samsvarandi) getur byrjað á daglegum upphafsskammti af EXJADE filmuhúðuðum töflum sem er 14 mg/kg/dag). Þegar þetta leiðir af sér skammta sem eru innan við 14 mg/kg líkamsþunga, skal fylgjast með svörun sjúklingsins og íhuga skammtaaukningu ef nægileg verkun fæst ekki (sjá kafla 5.1).

Breytingar á skömmtum

Mælt er með að fylgst sé með sermispéttni ferritins mánaðarlega og skammti EXJADE filmuhúðaðra taflna breytt, ef þörf krefur, á 3 til 6 mánaða fresti, byggt á breytingum á ferritini í sermi. Breyta má skömmtum í 3,5 til 7 mg/kg skrefum og sníða skal breytingarnar að svörun og meðferðarmarkmiðum (viðhald eða minnkun á járn magni) hvers og eins sjúklings. Hjá sjúklingum sem ekki fá fullnægjandi meðhöndlun með 21 mg/kg skömmtum (t.d. viðvarandi sermispéttni ferritins yfir 2.500 µg/l sem ekki hefur tilhneigingu til lækkunar með tímanum), má íhuga 28 mg/kg skammta. Upplýsingar um verkun og öryggi við langtímanotkun úr klínískum rannsóknum sem gerðar hafa verið á EXJADE dreifitöflum í stærri skömmtum en 30 mg/kg eru takmarkaðar enn sem komið er (fylgst hefur verið með 264 sjúklingum í að meðaltali 1 ár eftir skammtaaukningu). Ef einungis næst óveruleg stjórn á vefjajárnsútfellingum (haemosiderosis) með skömmtum sem eru allt að 21 mg/kg (skammtur af filmuhúðuðum töflum sem jafngildir 30 mg/kg skammti af dreifitöflum) er ekki víst að frekari aukning (allt að hámarki 28 mg/kg) gefi fullnægjandi stjórn og íhuga má aðra meðferðakosti. Ef ekki næst fullnægjandi stjórn með stærri skömmtum en 21 mg/kg skal ekki halda áfram meðferð með slíkum skömmtum og íhuga skal aðra meðferðarkosti sé þess kostur. Ekki er mælt með stærri skömmtum en 28 mg/kg vegna þess að reynsla af stærri skömmtum er takmörkuð (sjá kafla 5.1).

Hjá sjúklingum sem eru á meðferð með stærri skömmtum en 21 mg/kg, skal íhuga skammtaminnkun í 3,5 til 7 mg/kg skrefum, eftir að fullnægjandi stjórn hefur verið náð (t.d. viðvarandi sermispéttni ferritins ≤ 2.500 µg/l og tilhneiging til lækkunar með tímanum). Hjá sjúklingum sem hafa náð tilætlaðri sermispéttni ferritins (yfirleitt á bilinu 500 til 1.000 µg/l), skal íhuga skammtaminnkun í 3,5 til 7 mg/kg skrefum, til að viðhalda sermispéttni ferritins innan tilætlaðra marka og til að draga úr hættu á of mikilli klóbindingu. Ef sermispéttni ferritins er þrálátt undir 500 µg/l, skal íhuga að gera hlé á meðferðinni (sjá kafla 4.4).

Dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum

Einungis skal hefja klóbindingarmeðferð þegar vísbendingar eru um járnafhleðslu (þéttni járn í lifur ≥ 5 mg Fe/g þurrvigt eða sermispéttni ferritins er viðvarandi >800 µg/l). Mæling á þéttni járn í lifur er ákjósanlegasta aðferðin við að ákvarða járnafhleðslu og skal nota hana ef hægt er. Gæta skal varúðar við klóbindingarmeðferð til að draga úr hættu á of mikilli klóbindingu hjá öllum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Í löndum Evrópusambandsins eru lyf sem innihalda deferasirox fáanleg sem filmuhúðaðar töflur og dreifitöflur og eru þau markaðssett undir mismunandi sérlyfjaheitum sem samheitalyf við EXJADE. Vegna mismunandi lyfjahvarfa þarf að nota 30% lægri skammt af EXJADE filmuhúðuðum töflum samanborið við ráðlagðan skammt af EXJADE dreifitöflum (sjá kafla 5.1).

Tafla 2 Ráðlagðir skammtar við dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum

	Filmuhúðaðar töflur	Þéttni járns í lifur*	Ferritin í sermi
Upphafsskammtur	7 mg/kg/sólarhring	≥5 mg Fe/g þurrvigt	eða >800 µg/l
Eftirlit			Mánaðarlega
Aðlögunar-skref	Aukning	≥7 mg Fe/g þurrvigt	eða >2.000 µg/l
(á 3-6 mánaða fresti)	3,5 - 7 mg/kg/sólarhring		
	Minnkun	<7 mg Fe/g þurrvigt	eða ≤2.000 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/sólarhring		
Hámarks-skammtur	14 mg/kg/sólarhring		
	Fyrir fullorðna		
	7 mg/kg/sólarhring		
	Fyrir börn		
	7 mg/kg/sólarhring	ekki metið	og ≤2.000 µg/l
	Fyrir bæði fullorðna og börn		
Hlé á meðferð		<3 mg Fe/g þurrvigt	eða <300 µg/l
Endurtekin meðferð		Ekki ráðlögð	

*Mæling á þéttni járns í lifur er ákjósanlegasta aðferðin við að ákvarða járnafhleðslu.

Upphafsskammtur

Ráðlagður upphafsskammtur af EXJADE filmuhúðuðum töflum á sólarhring, hjá sjúklingum með dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum, er 7 mg/kg líkamspunga.

Breytingar á skömmtum

Ráðlagt er að mæla sermisþéttni ferritins mánaðarlega til að meta svörun sjúklingsins við meðferðinni og til að draga úr hættu á of mikilli klóbindingu (sjá kafla 4.4). Eftir hverja 3 til 6 mánuði meðferðar skal íhuga að auka skammta í 3,5 til 7 mg/kg skrefum ef þéttni járns í lifur hjá sjúklingum er ≥7 mg Fe/g þurrvigt eða ef sermisþéttni ferritins er viðvarandi >2.000 µg/l og fer ekki lækandi, og sjúklingurinn þolir lyfið vel. Stærri skammtar en 14 mg/kg af EXJADE filmuhúðuðum töflum eru ekki ráðlagðir vegna þess að engin reynsla er af stærri skömmtum en það hjá sjúklingum með dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum.

Hjá bæði fullorðnum sjúklingum og börnum sem þéttni járns í lifur hefur ekki verið mæld hjá og sermisþéttni ferritins er ≤2.000 µg/l á ekki að nota stærri skammta en 7 mg/kg af EXJADE filmuhúðuðum töflum.

Ráðlagt er að minnka skammta í 7 mg/kg eða minna hjá sjúklingum sem skammtur hefur verið aukinn í >7 mg/kg hjá, þegar þéttni járns í lifur er <7 mg Fe/g þurrvigt eða sermisþéttni ferritins er ≤2.000 µg/l.

Stöðvun meðferðar

Þegar viðunandi járnþéttni hefur náðst í líkamanum (þéttni járns í lifur <3 mg Fe/g þurrvigt eða sermisþéttni ferritins <300 µg/l) skal stöðva meðferð. Engar upplýsingar liggja fyrir um endurtekna meðferð hjá sjúklingum sem fá járnafhleðslu að nýju eftir að hafa náð viðunandi járnþéttni í líkamanum og því er ekki hægt að ráðleggja endurtekna meðferð.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥65 ára)

Ráðlagðir skammtar fyrir aldraða sjúklinga eru þeir sömu og lýst er að framan. Í klínískum rannsóknum komu aukaverkanir oftast fram hjá öldruðum sjúklingum en hjá yngri sjúklingum (einkum niðurgangur) og skal því fylgjast náið með þeim hvað varðar aukaverkanir sem geta kallað á skammtabreytingar.

Börn

Járnafhleðsla vegna blóðgjafa:

Ráðlagðir skammtar fyrir börn á aldrinum 2 til 17 ára, með járnafhleðslu vegna blóðgjafa, eru þeir sömu og fyrir fullorðna (sjá kafla 4.2). Ráðlagt er að mæla sermispéttni ferritins mánaðarlega til að meta svörun sjúklingsins við meðferðinni og til að draga úr hættu á of mikilli klóbindingu (sjá kafla 4.4). Þegar skammtur er reiknaður út verður að taka tillit til breytinga sem verða á líkamsþyngd barnsins.

Hjá börnum á aldrinum 2 til 5 ára, með járnafhleðslu vegna blóðgjafa, er útsetning minni en hjá fullorðnum (sjá kafla 5.2). Því getur verið þörf fyrir stærri skammta hjá þessum aldurshópi en hjá fullorðnum. Samt sem áður skal upphafsskammturinn vera sá sami og hjá fullorðnum og skammturinn síðan stilltur af fyrir hvern og einn.

Dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum:

Hjá börnum með dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum á ekki að nota stærri skammta en 7 mg/kg af EXJADE filmuhúðuðum töflum. Nauðsynlegt er að hafa nánara eftirlit með þéttni járns í lifur og sermispéttni ferritins hjá þessum sjúklingum til að koma í veg fyrir of mikla klóbindingu (sjá kafla 4.4). Til viðbótar við mánaðarlegar mælingar á sermispéttni ferritins skal mæla þéttni járns í lifur á þriggja mánaða fresti þegar sermispéttni ferritins er ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Börn frá fæðingu til 23 mánaða aldurs:

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun EXJADE hjá börnum frá fæðingu til 23 mánaða aldurs. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

EXJADE hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og ekki má nota það handa sjúklingum með áætlaða úthreinsun kreatíníns < 60 ml/mín. (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Sjúklingar með skerta lifr starfsemi

EXJADE er ekki ráðlagt handa sjúklingum með verulega skerta lifr starfsemi (Child-Pugh flokkur C). Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifr starfsemi (Child-Pugh flokkur B) skal minnka skammtinn umtalsvert og auka hann síðan stig af stigi upp að markskammti sem er 50% af ráðlögðum meðferðarskammti fyrir sjúklinga með eðlilega lifr starfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2) og nota skal EXJADE með varúð handa slíkum sjúklingum. Fylgjast skal með lifr starfsemi hjá öllum sjúklingum fyrir meðferð, á 2 vikna fresti fyrsta mánuðinn og síðan mánaðarlega (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Gleypa á filmuhúðuðu töflurnar í heilu lagi með vatni. Handa sjúklingum sem ekki geta gleypst töflurnar í heilu lagi má mylja filmuhúðuðu töflurnar og gefa þær með því að dreifa öllum skammtinum í mjúkan mat, t.d. jógúrt eða eplamauk (maukuð epli). Neyta verður alls skammtsins strax og hann má ekki geyma til notkunar síðar.

Taka á filmuhúðuðu töflurnar einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins og þær má taka á fastandi maga eða með léttri máltíð (sjá kafla 4.5 og 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða notkun annarra lyfja sem klóbinda járn vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi við slíka samhliða notkun (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með áætlaða úthreinsun kreatíníns < 60 ml/mín.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Nýrnastarfsemi

Deferasirox hefur aðeins verið rannsakað hjá sjúklingum með upphafspéttni kreatíníns í sermi innan eðlilegra gilda að teknu tilliti til aldurs.

Í klínískum rannsóknum kom fram >33% aukning í sermispéttni kreatíníns í ≥ 2 mælingum í röð hjá um það bil 36% sjúklinga, og fór hún stundum yfir efri mörk eðlilegra gilda. Aukningin var skammtaháð. Hjá um það bil tveimur þriðju sjúklinga með aukna sermispéttni kreatíníns fór þéttin niður fyrir 33% mörkin án þess að skömmtunum væri breytt. Hjá þriðjungi sjúklinganna lækkaði sermispéttni kreatíníns ekki alltaf við skammtaminnkun eða meðferðarhlé. Í sumum tilvikum hefur aðeins náðst jafnvægi á sermispéttni kreatíníns eftir minnkun skammta. Greint hefur verið frá tilvikum um bráða nýrnabilun eftir markaðssetningu deferasirox (sjá kafla 4.8). Í nokkrum tilvikum sem komið hafa fram eftir markaðssetningu, hefur skerðing á nýrnastarfsemi leitt til nýrnabilunar sem þarfnast tímabundinnar eða varanlegrar skilunarmedferðar.

Ástæður aukinnar sermispéttni kreatíníns hafa ekki enn verið skýrðar. Því skal fylgjast sérstaklega með sermispéttni kreatíníns hjá sjúklingum sem einnig eru á öðrum lyfjum sem bæla nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum sem fá stóra skammta af deferasiroxi og/eða ef tíðni blóðgjafa er lág (< 7 ml/kg/mánuð af pökkuðum rauðum blóðkornum eða < 2 einingar/mánuð handa fullorðnum). Þrátt fyrir að engin aukning á aukaverkunum á nýru hafi komið fram eftir skammtaaukningu EXJADE dreifitafna í stærri skammta en 30 mg/kg í klínískum rannsóknum, er ekki hægt að útiloka aukna hættu á aukaverkunum á nýru við stærri skammta en 21 mg/kg af filmuhúðuðum töflum.

Mælt er með því að sermispéttni kreatíníns sé mæld tvisvar sinnum áður en meðferð er hafin. **Mæla skal sermispéttni kreatíníns, úthreinsun kreatíníns** (metin með Cockcroft-Gault eða MDRD reiknireglu hjá fullorðnum og með Schwartz reiknireglu hjá börnum) og/eða þéttni cystatin C í plasma **áður en meðferð er hafin, vikulega fyrsta mánuðinn eftir að meðferð með EXJADE er hafin eða henni breytt (þar með talið þegar skipt er um lyfjaform), og mánaðarlega þaðan í frá.** Vera má að sjúklingar með sjúkdóma í nýrum og sjúklingar sem nota lyf sem bæla nýrnastarfsemi séu í aukinni hættu á að fá fylgikvilla. Gæta skal þess að viðhalda fullnægjandi vökvun hjá sjúklingum sem fá niðurgang eða uppköst.

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá efnaskiptablóðsýringu sem kom fram meðan á meðferð með deferasirox stóð. Meirihluti þessara sjúklinga var með skerta nýrnastarfsemi, nýrnápíplukvilla (Fanconi heilkenni) eða niðurgang eða sjúkdóma þar sem sýru-basa ójafnvægi er þekktur fylgikvilli. Hafa skal eftirlit með sýru-basa jafnvægi ef klínísk ábending er til staðar hjá þessum sjúklingum. Íhuga skal að gera hlé á meðferð með EXJADE hjá sjúklingum sem fá efnaskiptablóðsýringu.

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá alvarlegum tegundum nýrnápíplukvilla (svo sem Fanconi heilkenni) og nýrnabilunar sem tengjast breytingum á meðvitund í tengslum við heilakvilla vegna ofgnóttar ammoníaks í blóði (hyperammonaemic encephalopathy) hjá sjúklingum á meðferð með deferasiroxi, einkum börnum. Ráðlagt er að hafa í huga heilakvilla vegna ofgnóttar ammoníaks í blóði og mæla ammoníakmagn hjá sjúklingum sem fá óútskýrðar breytingar á andlegu ástandi meðan þeir eru á meðferð með EXJADE.

Tafla 3 Breytingar á skömmtum og hlé á meðferð vegna eftirlits með nýrnastarfsemi

	Kreatínín í sermi		Úthreinsun kreatíníns
Áður en meðferð er hafin	Tvisvar (2x)	og	Einu sinni (1x)
Frábending			<60 ml/mín.
Eftirlit			
- Fyrsta mánuðinn eftir að meðferð er hafin eða skammti breytt (þar með talið þegar breytt er um lyfjaform)	Vikulega	og	Vikulega
- Eftir það	Mánaðarlega	og	Mánaðarlega
Sólarhringskammtar minnkaðir um 7 mg/kg/sólarhring (filmuhúðaðar töflur), <i>ef eftirfarandi mæligildi nýrnastarfsemi koma fram í tveimur læknisheimsóknum í röð og ekki er hægt að rekja þau til annarra orsaka</i>			
Fullorðnir sjúklingar	>33% yfir meðaltali fyrir meðferð	og	Lækkar <LLN* (<90 ml/mín.)
Sjúklingar á barnsaldri	>ULN** í samræmi við aldur	og/eða	Lækkar <LLN* (<90 ml/mín.)
Eftir að skammtar hafa verið minnkaðir, gera hlé á meðferð, ef			
Fullorðnir og börn	Er ennþá >33% yfir meðaltali fyrir meðferð	og/eða	Lækkar <LLN* (<90 ml/mín.)
*LLN: neðri mörk eðlilegra gilda **ULN: efri mörk eðlilegra gilda			

Hefja má meðferð að nýju, háð einstaklingsbundnum klínískum aðstæðum.

Einnig má íhuga að minnka skammta eða gera hlé á meðferð ef merkiefni fyrir starfsemi nýrnapipla eru óeðlileg og/eða ef slíkt á við frá klínísku sjónarmiði:

- Próteinmiga (gera skal rannsóknir áður en meðferð er hafin og mánaðarlega eftir það)
- Sykurmiga hjá sjúklingum sem ekki eru með sykursýki og lág sermisþéttni kalíums, fosfats, magnesíums eða þvagsýru, fosfatmiga, aminosýrumiga (eftirlit eftir þörfum).

Aðallega hefur verið greint frá nýrnapiplukvilla (renal tubulopathy) hjá börnum og unglingum með beta-dvergkornablóðleysi á meðferð með EXJADE.

Vísa skal sjúklingnum til nýrnasérfræðings og íhuga má sértækari rannsóknir (t.d. vefjasýni úr nýrum) ef eftirtalið kemur fram þrátt fyrir skammtaminnkun og hlé á meðferð:

- Marktæk hækkun kreatíníns í sermi er enn til staðar og
- Annað merkiefni fyrir nýrnastarfsemi (t.d. próteinmiga, Fanconi heilkenni) er viðvarandi óeðlilegt.

Lifrarstarfsemi

Komið hafa fram hækkuð gildi í rannsóknum á lifrarstarfsemi, hjá sjúklingum á meðferð með deferasirox. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum um lifrabilun, sum voru banvæn. Alvarlegar tegundir sem tengjast breytingum á meðvitund í tengslum við heilakvilla vegna ofgnóttar ammoníaks í blóði geta komið fram hjá sjúklingum á meðferð með deferasirox, einkum hjá börnum. Ráðlagt er að hafa í huga heilakvilla vegna ofgnóttar ammoníaks í blóði og mæla ammoníakmagn hjá sjúklingum sem fá óútskýrðar breytingar á andlegu ástandi meðan þeir eru á meðferð með Exjade. Gæta skal að því að viðhalda fullnægjandi vökvun hjá sjúklingum sem finna fyrir aukaverkunum sem valda vökvaskorti (svo sem niðurgangur eða uppköst) einkum hjá börnum með bráð veikindi. Flest tilvik lifrabilunar komu fram hjá sjúklingum með alvarlega samhliða sjúkdóma, þar með talið undirliggjandi langvinna lifrarsjúkdóma (þ.m.t. skorpulífur og lifrabólga C) og fjöllíffærabilun. Ekki er hægt að útiloka að deferasirox eigi þátt í þessu eða leiði til þess að ástandið versni (sjá kafla 4.8).

Mælt er með því að mæla magn transamínasa, bilirúbíns og alkalísks fosfatasa í sermi áður en meðferð hefst, á tveggja vikna fresti fyrsta mánuðinn og svo mánaðarlega eftir það. Ef til staðar er þrálát og vaxandi hækkun transamínasa í sermi, sem ekki er hægt að rekja til annarra orsaka, skal gera hlé á meðferð með EXJADE. Þegar fundin er skýring á óeðlilegum niðurstöðum rannsókna á lifrarstarfsemi eða þegar gildin eru aftur orðin eðlileg, má með varúð hefja meðferðina aftur með minni skömmtum, sem síðan eru auknir smám saman.

Ekki er mælt með notkun EXJADE handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 5.2).

Tafla 4 Samantekt á ráðleggingum um öryggiseftirlit

Rannsókn	Tíðni
Kreatínín í sermi	Tvítekið fyrir meðferð. Vikulega fyrsta mánuð meðferðar eða eftir breytingar á skömmtum (þar með talið þegar skipt er um lyfjaform). Mánaðarlega eftir það.
Úthreinsun kreatíníns og/eða cystatin C í plasma	Áður en meðferð hefst. Vikulega fyrsta mánuð meðferðar eða eftir breytingar á skömmtum (þar með talið þegar skipt er um lyfjaform). Mánaðarlega eftir það.
Próteinmiga	Áður en meðferð hefst. Mánaðarlega eftir það.
Önnur merkiefni um nýrnáplustarfsemi (svo sem sykurmiga hjá einstaklingum sem ekki eru með sykursýki og lág þéttni kalíums, fosfats, magnesíums eða þvagsýru í sermi, fosfatmiga, amínósýrumiga)	Eftir þörfum.
Transamínasar, bilirúbín og alkalískur fosfatasi í sermi	Áður en meðferð hefst. Á 2 vikna fresti á fyrsta mánuði meðferðar. Mánaðarlega eftir það.
Heyrnar- og sjónskoðun	Áður en meðferð hefst. Árlega eftir það.
Líkamsþyngd, hæð og kynþroski	Áður en meðferð hefst. Árlega hjá börnum.

Hjá sjúklingum með litlar lífslíkur (t.d. sjúklingar með mergrangvaxtarheilkenni (myelodysplastic syndromes [MDS]) sem eru í mikilli áhættu), sérstaklega þegar aðrir samfarandi sjúkdómar geta aukið hættu á aukaverkunum, má vera að ávinningur af meðferð með EXJADE sé takmarkaður og minni en áhættan af meðferðinni. Þar af leiðandi er meðferð með EXJADE ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum.

Gæta skal varúðar hjá öldruðum sjúklingum vegna hærri tíðni aukaverkana (einkum niðurgangs).

Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um meðferð hjá börnum með dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum (sjá kafla 5.1). Því skal hafa náið eftirlit með meðferð með EXJADE til að greina aukaverkanir og til að fylgjast með járn magni hjá börnum. Að auki, áður en meðferð með EXJADE er hafin hjá börnum með dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum, sem eru með mikla járnafhleðslu, skal lækinn vera meðvitaður um að afleiðingar langvarandi útsetningar hjá slíkum sjúklingum eru enn sem komið er ekki þekktar.

Meltingarfærakvillar

Greint hefur verið frá sáramyndun og blæðingum í efri hluta meltingarvegjar hjá sjúklingum, þar með talið börnum og unglingum, sem fengið hafa deferasirox. Hjá sumum sjúklingum hafa komið fram mörg sár (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá sárum sem fylgir rof í meltingarvegi. Einnig hefur verið greint frá tilvikum um banvænar blæðingar í meltingarvegi, einkum hjá öldruðum sjúklingum með illkynja sjúkdóma í blóði og/eða fáar blóðflögur. Læknar og sjúklingar ættu að vera á verði gagnvart einkennum sáramyndunar og blæðinga í meltingarvegi, meðan á meðferð með EXJADE stendur. Ef sáramyndun eða blæðingar í meltingarvegi koma fram, skal stöðva meðferð með EXJADE og hefja frekara mat og meðferð án tafar. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem nota EXJADE ásamt lyfjum sem þekkt er að geti valdið sáramyndun, svo sem bólgueyðandi gigtarlyfjum, barksterum og bisfosfonötum til inntöku, hjá sjúklingum sem fá segavarnarlyf og hjá sjúklingum með fjölda blóðflagna undir $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (sjá kafla 4.5).

Breytingar á húð

Húðútbrot geta komið fram við meðferð með EXJADE. Útbrotin hverfa í flestum tilvikum af sjálfu sér. Þegar gera þarf hlé á meðferðinni má hefja hana að nýju, þegar útbrotin eru horfin, með minni skömmtum sem síðan eru auknir smám saman. Í alvarlegum tilvikum mætti hefja meðferðina aftur í tengslum við samhlíða notkun barkstera til inntöku í stuttan tíma. Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum í húð (SCARs), m.a. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplosi húðþekju og lyfjaútbrotum með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS) sem geta verið lífshættulegar eða banvænar. Ef grunur er um alvarlegar aukaverkanir í húð skal tafarlaust hætta meðferð með EXJADE og ekki hefja hana að nýju. Þegar lyfinu er ávísað skal greina sjúklingum frá vísbendingum og einkennum alvarlegra viðbragða í húð og fylgjast skal náið með sjúklingum.

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum (t.d. bráðaofnæmi og ofsabjúgur) hjá sjúklingum á meðferð með deferasirox, og í flestum tilvikum koma viðbrögðin fyrst fram á fyrstu mánuðum meðferðarinnar (sjá kafla 4.8). Ef slík viðbrögð koma fram skal stöðva meðferð með EXJADE og hefja viðeigandi læknismeðferð. Vegna hættu á bráðaofnæmislosti skal ekki hefja meðferð með deferasirox að nýju hjá sjúklingum sem fengið hafa ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.3).

Sjón og heyrn

Greint hefur verið frá heyrnar- (skert heyrn) og sjónröskunum (ógegnær augasteinn) (sjá kafla 4.8). Mælt er með mælingu á heyrn og sjón (þar með talin augnspeglun) áður en meðferð er hafin og með reglulegu millibili eftir það (á 12 mánaða fresti). Ef raskana verður vart meðan á meðferðinni stendur skal íhuga að minnka skammta eða gera hlé á meðferðinni.

Sjúkdómar í blóði

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð eða blóðfrumnafæð (eða versnun þessara frumufæða) og versnun blóðleysis hjá sjúklingum á meðferð með deferasirox. Flestir sjúklinganna höfðu undirliggjandi blóðsjúkdóma, sem oft tengjast beinmergsbilun. Hins vegar er ekki hægt að útiloka að lyfið hafi áhrif á ástandið eða geri það verra. Íhuga skal að gera hlé á meðferð hjá sjúklingum sem fá óútskýrða frumufæð.

Annað sem taka þarf tillit til

Mælt er með mánaðarlegu eftirliti með ferritini í sermi til að meta svörun sjúklingsins við meðferðinni og til að koma í veg fyrir of mikla klóbindingu (sjá kafla 4.2). Ráðlagt er að minnka skammta eða hafa nánara eftirlit með nýrna- og lifrarstarfsemi og sermispéttni ferritins þegar gefnir eru stórir skammtar og þegar sermispéttni ferritins er nálægt tilætluðu marki. Ef sermispéttni ferritins er þrálátt undir 500 µg/l (þegar um járnafhleðslu vegna blóðgjafa er að ræða) eða undir 300 µg/l (þegar um dvergkornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum er að ræða), skal íhuga að gera hlé á meðferðinni.

Skrá skal niðurstöður mælinga á sermispéttni kreatíníns, ferritins og transamínasa og meta þær reglulega með tilliti til þess hvort þær bendi til einherrar sérstakrar þróunar.

Í tveimur klínískum rannsóknum komu ekki fram áhrif á vöxt og kynþroska sjúklinga á barnsaldri sem fengu meðferð með deferasirox í allt að 5 ár (sjá kafla 4.8). Á grundvelli almennra varúðarráðstafana í tengslum við meðferð hjá börnum með járnafhleðslu vegna blóðgjafa, skal þó áður en meðferð er hafin og með reglulegu millibili (á 12 mánaða fresti) fylgjast með líkamsþyngd, hæð og kynþroska sjúklinga.

Vanstarfsemi hjarta er þekktur fylgikvilli alvarlegrar járnafhleðslu. Fylgjast skal með hjartastarfsemi hjá sjúklingum með alvarlega járnafhleðslu meðan á langtímameðferð með EXJADE stendur.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Öryggi við notkun deferasirox samhliða öðrum lyfjum sem klóbinda járn hefur ekki verið staðfest. Því má ekki nota það samhliða öðrum lyfjum sem klóbinda járn (sjá kafla 4.3).

Milliverkun við mat

Hámarksþéttin (C_{max}) fyrir deferasirox filmuhúðaðar töflur jókst (um 29%) þegar það var tekið með fituríkri máltíð. EXJADE filmuhúðaðar töflur má taka inn annaðhvort á fastandi maga eða með léttri máltíð, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lyf sem geta dregið úr altækri útsetningu fyrir EXJADE

Umbrot deferasirox eru háð UGT ensímum. Í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi samhliða notkun deferasirox (stakur 30 mg/kg skammtur sem dreifitöflur) og öfluga UGT örvans rifampicins (endurteknir 600 mg/sólarhring skammtar) til 44% lækkunar á útsetningu fyrir deferasiroxi (90% CI: 37%-51%). Því getur samhliða notkun EXJADE og öflugra UGT örva (t.d. rifampicin, carbamazepin, fenytoin, fenobarbital, ritonavir) leitt til minni verkunar EXJADE. Fylgjast skal með sermispéttni ferritins hjá sjúklingunum á meðan lyfin eru notuð samhliða og þegar samhliða notkun er hætt, og skammtar EXJADE stilltir af ef þörf krefur.

Colestyramin dró marktækt úr útsetningu fyrir deferasiroxi í rannsókn á verkunarmáta sem gerð var til að ákvarða umfang þarma- og lifrarhringrásar (sjá kafla 5.2).

Milliverkun við midazolam og önnur lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4

Í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi samhliða notkun deferasirox dreifitaflna og midazolams (rannsóknarhvarfefni fyrir CYP3A4) til 17% lækkunar á útsetningu fyrir midazolami (90% CI: 8%-26%). Við klínískar aðstæður má vera að þessi áhrif séu meira áberandi. Því skal, vegna hugsanlegrar minnkunar á virkni, gæta varúðar þegar deferasirox er notað með efnum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. ciclosporini, simvastatini, getnaðarvörnum sem innihalda hormóna, bepridili og ergotamini).

Milliverkun við repaglinid og önnur lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C8

Í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jók samhliða notkun deferasirox, sem er vægur CYP2C8 hemill, (30 mg/kg/sólarhring sem dreifitöflur) og repaglinids, sem er CYP2C8 hvarfefni, gefið sem stakur 0,5 mg skammtur, flatarmál undir ferli (AUC) fyrir repaglinid 2,3-falt (90% CI [2,03-2,63]) og hámarksþéttni (C_{max}) 1,6-falt (90% CI [1,42-1,84]). Þar sem milliverkunin hefur ekki verið staðfest fyrir stærri skammta en 0,5 mg af repaglinidi, skal forðast samhliða notkun deferasirox og repaglinids. Ef nauðsynlegt virðist að nota lyfin samhliða, skal hafa náíð klínískt eftirlit og fylgjast vel með blóðsykri (sjá kafla 4.4). Ekki er hægt að útiloka milliverkun milli deferasirox og annarra hvarfefna CYP2C8, t.d. paclitaxel.

Milliverkun við teofyllin og önnur lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP1A2

Í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum olli samhliða notkun deferasirox, sem er CYP1A2 hemill, (endurteknir 30 mg/kg/sólarhring skammtar sem dreifitöflur) og CYP1A2 hvarfefnisins teofyllins (stakur 120 mg skammtur) aukningu á AUC fyrir teofyllin um 84% (90% CI: 73% til 95%). C_{max} fyrir stakan skammt varð ekki fyrir áhrifum, en búast má við aukningu á C_{max} fyrir teofyllin eftir langvarandi skömmtun. Því er ekki mælt með samhliða notkun deferasirox og teofyllins. Ef deferasirox og teofyllin eru notuð samhliða skal íhuga að hafa eftirlit með þéttni teofyllins og minnka skammta þess. Ekki er hægt að útiloka milliverkun milli deferasirox og annarra CYP1A2 hvarfefna. Sömu ráðleggingar og gilda fyrir teofyllin eiga við um efni sem umbrotna að mestu leyti fyrir tilstilli CYP1A2 og eru með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. clozapin, tizanidin).

Aðrar upplýsingar

Samhliða notkun deferasirox og sýrubindandi lyfja sem innihalda ál hefur ekki verið rannsökuð formlega. Þó svo að deferasirox hafi minni sækni í ál en járn, er ekki mælt með því að deferasirox töflur séu notaðar samhliða sýrubindandi lyfjum sem innihalda ál.

Samhliða notkun deferasirox og lyfja sem þekkt er að geti valdið sáramyndun, eins og bólgueyðandi gigtarlyfja (þar með talið asetýlsalisýlsýra í stórum skömmtum), barkstera og bisfosfonata til inntöku, getur aukið hættu á eiturverkunum á meltingarveg (sjá kafla 4.4). Samhliðanotkun deferasirox og segavarnarlyfja getur einnig aukið hættu á blæðingum í meltingarvegi. Nauðsynlegt er að viðhafa náíð klínískt eftirlit þegar deferasirox er notað með þessum lyfjum.

Samhliðanotkun deferasirox og busulfans leiddi til aukningar á útsetningu (AUC) fyrir busulfani, en verkunarháttur milliverkunarinnar er enn ekki þekktur. Ef hægt er skal leggja mat á lyfjahvörf (AUC, úthreinsun) prófskammts af busulfani til að hægt sé að gera breytingar á skömmtum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun deferasirox á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun í skömmtum sem hafa eiturverkanir á móðurina (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Til öryggis er mælt með því að EXJADE sé ekki notað á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

EXJADE getur dregið úr verkun getnaðarvarna sem innihalda hormóna (sjá kafla 4.5). Konum á barneignaraldri er ráðlagt að nota viðbótargetnaðarvörn eða aðra getnaðarvörn sem ekki inniheldur hormóna meðan á meðferð með EXJADE stendur.

Brjóstgjöf

Í dýrarrannsókn kom í ljós að deferasirox skilst hratt og mikið út í móðurmjólk. Ekki varð vart áhrifa á afkvæmið. Ekki er þekkt hvort deferasirox skilst út í brjóstamjólk. Ekki er mælt með því að barn sé haft á brjósti á meðan EXJADE er notað.

Frjósemi

Engin gögn eru til um áhrif á frjósemi hjá mönnum. Hjá dýrum komu ekki fram neinar aukaverkanir á frjósemi karlkyns og kvenkyns dýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

EXJADE hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem finna fyrir sundli, sem er sjaldgæf aukaverkun, eiga að gæta varúðar við akstur og notkun véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanir sem greint var frá í langtímameðferð í klínískum rannsóknum sem gerðar voru með deferasirox dreifitöflum hjá fullorðnum og börnum voru meltingarfæratruflanir (aðallega ógleði, uppköst, niðurgangur eða kviðverkir) og húðútbrot. Oftar er greint frá niðurgangi hjá börnum á aldrinum 2 til 5 ára og hjá öldruðum. Þessar aukaverkanir eru skammtaháðar, yfirleitt vægar til í meðallagi slæmar, yfirleitt tímabundnar og hverfa, jafnvel þótt meðferð sé haldið áfram.

Í klínískum rannsóknum kom fram skammtaháð hækkun á sermisþéttni kreatíníns hjá um 36% sjúklinga þótt hún væri í flestum tilvikum innan eðlilegra marka. Lækkun á meðalkreatínínúthreinsun hefur komið fram hjá bæði börnum og fullorðnum með beta-dvergekornablóðleysi og járnofhleðslu á fyrsta ári meðferðar, en vísbindingar eru um að hún geti ekki lækkað enn frekar á næstu árum meðferðar. Greint hefur verið frá aukningu lifrartransamínasa. Mælt er með áætlun um öryggisefirlit hvað varðar mæligildi nýrna- og lifrarstarfsemi. Raskanir á heyrn (heyrnarskerðing) og sjón (ógegnær augasteinn) eru sjaldgæfar og einnig eru árlegar rannsóknir ráðlagðar (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum í húð (SCARs), meðal annars Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplosi húðþekju og lyfjaútbrotum með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS) við notkun EXJADE (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir settar upp í töflu

Aukaverkanirnar eru flokkaðar hér á eftir, samkvæmt eftirfarandi venju: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Blóð og eitlar	
Tíðni ekki þekkt:	Blóðfrumnafæð ¹ , blóðflagnafæð ¹ , versnun blóðleysis ¹ , daufkyrningafæð ¹ .
Ónæmiskerfi	
Tíðni ekki þekkt:	Ofnæmisviðbrögð (þar með talið bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúgur) ¹ .
Efnaskipti og næring	
Tíðni ekki þekkt:	Efnaskiptablóðsýring ¹ .
Geðræn vandamál	
Sjaldgæfar:	Kvíði, svefntruflanir.
Taugakerfi	
Algengar:	Höfuðverkur.
Sjaldgæfar:	Sundl.
Augu	
Sjaldgæfar:	Drer, sjónudepilskvilli (maculopathy).
Mjög sjaldgæfar:	Sjóntaugarbólga.
Eyru og vöfundarhús	
Sjaldgæfar:	Heyrnarleysi.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Sjaldgæfar:	Verkur í barkakýli.
Meltingarfæri	
Algengar:	Niðurgangur, hægðatregða, uppköst, ógleði, kviðverkir, uppþemba, meltingartruflun.
Sjaldgæfar:	Blæðingar í meltingarvegi, magasár (þar með talið mörg sár), skeifugarnarsár, magabólga.
Mjög sjaldgæfar:	Vélindabólga.
Tíðni ekki þekkt:	Rof í meltingarvegi ¹ , bráð brisbólga ¹
Lifur og gall	
Algengar:	Hækkuð gildi transamínasa.
Sjaldgæfar:	Lifrabólga, gallsteinar.
Tíðni ekki þekkt:	Lifrabilun ^{1,2} .
Húð og undirhúð	
Algengar:	Útbrot, kláði.
Sjaldgæfar:	Breyting á húðlit.
Mjög sjaldgæfar:	Lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS)
Tíðni ekki þekkt:	Stevens-Johnson heilkenni ¹ , ofnæmisæðabólga ¹ , ofsakláði ¹ , regnbogaróðasótt (erythema multiforme) ¹ , hárlos ¹ , eitrunardreplos húðþekju ¹ .
Nýru og þvaggfæri	
Mjög algengar:	Aukið kreatínín í blóði.
Algengar:	Prótein í þvagi.
Sjaldgæfar:	Nýrnápíplukvilli ² (áunnið Fanconi heilkenni), sykur í þvagi.
Tíðni ekki þekkt:	Bráð nýrnabilun ^{1,2} , píplu- og millivefsnýrnabólga ¹ , nýrasteinkvilli ¹ , nýrnápípludrep ¹ .
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Sjaldgæfar:	Hiti, bjúgur, þreyta.

¹ Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu lyfsins. Þessar upplýsingar fengust með aukaverkanatilkyningum og þá er ekki alltaf mögulegt að áætla tíðni aukaverkananna eða orsakasamhengi við notkun lyfsins á áreiðanlegan hátt.

² Greint hefur verið frá alvarlegum tegundum sem tengjast breytingum á meðvitund í tengslum við heilakvilla vegna ofgnóttar ammoníaks í blóði.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Greint var frá gallsteinum og tengdum gallsjúkdómum hjá um 2% sjúklinganna. Greint var frá hækkun lifrartransamínasa sem aukaverkun hjá 2% sjúklinga. Hækkun transamínasa um meira en 10 föld efri mörk eðlilegra gilda, sem bendir til lifrabólgu, kom fyrir í sjaldgæfum tilvikum (0,3%). Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá lifrabílu, sem í sumum tilvikum hefur verið banvæn, hjá þeim sem fengið hafa deferasirox (sjá kafla 4.4). Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá efnaskiptablóðsýringu. Meirihluti þessara sjúklinga var með skerta nýrnastarfsemi, nýrnápíplukvilla (Fanconi heilkenni) eða niðurgang eða sjúkdóma þar sem sýru-basa ójafnvægi er þekktur fylgikvilli (sjá kafla 4.4). Fram komu tilvik alvarlegrar bráðrar brisbólgu án staðfests undirliggjandi gallsjúkdóms. Eins og við á um aðra meðferð sem klóbindur járn, var greint frá hátíðni heyrnarskerðingu og ógegnsæi augasteins (byrjandi drer) hjá sjúklingum í meðferð með deferasirox (sjá kafla 4.4), en þetta var sjaldgæft.

Kreatínínúthreinsun við járnafhleðslu vegna blóðgjafa

Í afturvirkri safngreiningu hjá 2.102 fullorðnum og börnum með beta-dvergekornablóðleysi og járnafhleðslu vegna blóðgjafa sem fengu meðferð með deferasirox dreifitöflum í tveimur slembuðum og fjórum opnum rannsóknum sem stóðu yfir í allt að fimm ár, minnkaði meðalúthreinsun kreatíníns um 13,2% hjá fullorðnum sjúklingum (95% CI: -14,4% til -12,1%; n=935) og 9,9% hjá börnum (95% CI: -11,1% til -8,6%; n=1.142) á fyrsta ári meðferðarinnar. Hjá 250 sjúklingum sem fylgt var eftir í allt að fimm ár kom engin frekari minnkun á meðalúthreinsun kreatíníns fram.

Klínísk rannsókn hjá sjúklingum með dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum

Í rannsókn sem stóð yfir í 1 ár hjá sjúklingum með dvergekornablóðleysi, sem ekki er háð blóðgjöfum, og járnafhleðslu (dreifitöflur í skammtinum 10 mg/kg/sólarhring), voru niðurgangur (9,1%), útbrot (9,1%) og ógleði (7,3%) algengustu aukaverkanirnar sem tengdust rannsóknarlyfinu. Greint var frá óeðlilegri sermispéttni kreatíníns hjá 5,5% sjúklinga og óeðlilegum gildum fyrir úthreinsun kreatíníns hjá 1,8% sjúklinga. Greint var frá hækkuðum gildum lifrartransamínasa umfram 2 falt upphafsgildi og 5 föld eðlileg efri mörk hjá 1,8% sjúklinga.

Börn

Í tveimur klínískum rannsóknum komu ekki fram áhrif á vöxt og kynþroska sjúklinga á barnsaldri sem fengu meðferð með deferasirox í allt að 5 ár (sjá kafla 4.4).

Oftar er greint frá niðurgangi hjá börnum á aldrinum 2 til 5 ára en hjá eldri sjúklingum.

Greint hefur verið frá nýrnápíplukvilla, einkum hjá börnum og unglíngum með beta-dvergekornablóðleysi sem eru á meðferð með deferasirox. Í tilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins hefur hátt hlutfall tilvika efnaskiptablóðsýringar komið fram hjá börnum í tengslum við Fanconi heilkenni.

Greint hefur verið frá bráðri brisbólgu, einkum hjá börnum og unglíngum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Snemmkomin einkenni bráðrar ofskömmunar eru áhrif á meltingarveg eins og kviðverkur, niðurgangur, ógleði og uppköst. Greint hefur verið frá áhrifum á lifur og nýru, þar með talið aukningu á lifrarendímum og kreatíníni, sem gengu til baka eftir að meðferð var hætt. Stakur 90 mg/kg skammtur sem gefinn var fyrir mistök olli Fanconi heilkenni sem gekk til baka eftir meðferð.

Ekkert sérstakt móteitur er til við deferasiroxi. Nota má hefðbundnar aðferðir við meðhöndlun ofskömmunar sem og einkennabundna meðferð, ef fyrir því eru lækisfræðilegar ástæður.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Járnbindiefni, ATC-flokkur: V03AC03.

Verkunarháttur

Deferasirox er klóbindandi lyf, virkt eftir inntöku, sem er mjög sértækt fyrir járn (III). Það er þrígildur bindill sem bindur járn með mikilli sækni, í hlutfallinu 2:1. Deferasirox stuðlar að útskilnaði járn, einkum í hægðum. Deferasirox hefur litla sækni í sink og kopar og veldur ekki viðvarandi lágri sermispéttni þessara málma.

Lyfhrif

Í efnaskiptarannsókn á járnjafnvægi hjá sjúklingum með dvergkornablóðleysi og járnafhleðslu, stuðlaði deferasirox í dagsskömmtum 10, 20 og 40 mg/kg (sem dreifitöflur), að viðbótarútskilnaði sem var að meðaltali um 0,119, 0,329 og 0,445 mg Fe/kg líkamsþunga/dag, tilgreint í sömu röð.

Verkun og öryggi

Rannsóknir á verkun voru gerðar með EXJADE dreifitöflum (vísað í þær hér fyrir neðan sem „deferasirox“). Samanborið við deferasirox dreifitöflur er skammtur af deferasirox filmuhúðuðum töflum 30% lægri en skammturinn af deferasirox dreifitöflunum, námundað að skammti í heilli töflu (sjá kafla 5.2).

Deferasirox hefur verið rannsakað hjá 411 fullorðnum (≥ 16 ára) og 292 börnum (á aldrinum 2 til <16 ára) með langvarandi járnafhleðslu vegna blóðgjafa. Af börnunum voru 52 á aldrinum 2 til 5 ára. Undirliggjandi ástæður fyrir blóðgjöfunum voru meðal annars beta-dvergkornablóðleysi, sigðkorna-blóðleysi og annað meðfætt eða áunnið blóðleysi (mergrangvaxtarheilkenni [myelodysplastic syndromes [MDS]], Diamond-Blackfan heilkenni, vanmyndunarblóðleysi og annað mjög sjaldgæft blóðleysi).

Dagleg meðferð með deferasirox dreifitöflum í skömmtum 20 og 30 mg/kg í eitt ár hjá bæði fullorðnum og börnum með beta-dvergkornablóðleysi, sem fengu oft blóðgjafir, leiddi til minnkunar á mæligildum heildarjárn í líkamanum; magn járn í lifrinni minnkaði að meðaltali um um það bil -0,4 og -8,9 mg Fe/g lifrar (vigtun þurrkaðs vefjasýnis), tilgreint í sömu röð, og ferritin í sermi minnkaði að meðaltali um um það bil -36 og -926 $\mu\text{g/l}$, tilgreint í sömu röð. Við sömu skammta var hlutfall útskilnaðar járn: inntöku járn 1,02 (gefur til kynna óbreytt járnjafnvægi) og 1,67 (gefur til kynna aukið brotthvarf járn), tilgreint í sömu röð. Deferasirox leiddi til svipaðrar svörunar hjá sjúklingum með járnafhleðslu af völdum annars blóðleysis. Dagsskammtar sem nema 10 mg/kg (sem dreifitöflur) í eitt ár gætu komið í veg fyrir aukningu járn í lifur og hækkaða sermispéttni ferritins, auk þess að auka brotthvarf járn hjá sjúklingum sem fá sjaldan blóðgjafir eða gangast undir blóðskipti (exchange transfusions). Ferritin í sermi, sem metið var með mánaðarlegum mælingum, endurspegladi breytingar á járn magni í lifur, sem bendir til þess að nota meggi breytingar á ferritini í sermi til að meta svörun við meðferðinni. Takmörkuð klínísk gögn (29 sjúklingar með eðlilega hjartastarfsemi í upphafi) úr MRI rannsóknum benda til þess að meðferð með deferasirox 10-30 mg/kg/dag (sem dreifitöflur) í 1 ár geti einnig dregið úr járn magni í hjarta (MRI T2* jókst úr 18,3 í 23,0 millísekúndur, að meðaltali).

Helsta greiningin á lykilsamanburðarrannsókninni sem í tóku þátt 586 sjúklingar með beta-dvergkornablóðleysi og járnafhleðslu vegna blóðgjafa, sýndi ekki fram á að deferasirox dreifitöflur væru jafnvirkar (non inferior) og deferoxamin í greiningu á öllu sjúklingaþýðinu. Í *post-hoc* greiningu á rannsókninni virtist sem að í undirhópi sjúklinga, sem var með járnþéttni í lifur ≥ 7 mg Fe/g þurrvigt, og fékk meðferð með deferasirox dreifitöflum (20 og 30 mg/kg) eða deferoxamini (35 til ≥ 50 mg/kg) væri sýnt fram á að hvorugt lyfið hefði yfirburði á hitt. Hjá sjúklingum með járnþéttni í lifur < 7 mg Fe/g þurrvigt, sem fengu meðferð með deferasirox dreifitöflum (5 og 10 mg/kg) eða deferoxamini (20 til 35 mg/kg), náðist hins vegar ekki að sýna fram á að lyfin væru jafngild vegna ójafnvægis í skömmtum milli þessara tveggja klóbinda. Þetta ójafnvægi kom til vegna þess að

sjúklingum í meðferð með deferoxamini var leyft að halda áfram að nota sömu skammta og þeir notuðu fyrir rannsóknina jafnvel þótt þeir hafi verið stærrí en tilgreint var í rannsóknarlýsingunni. Fimmtíu og sex sjúklingar yngri en 6 ára tóku þátt í lykilrannsókninni og 28 þeirra fengu deferasirox dreifitöflur.

Samkvæmt forklínískum og klínískum rannsóknum virtist sem deferasirox dreifitöflur gætu verið eins virkar og deferoxamin þegar þær voru notaðar í skammtahlutfallinu 2:1 (þ.e. skammtur af deferasirox dreifitöflum sem er tölulega helmingi minni en skammtur deferoxamins). Fyrir deferasirox filmuhúðaðar töflur má íhuga skammtahlutfallið 3:1 (þ.e. skammtur af deferasirox filmuhúðuðum töflum sem er tölulega einn þriðji af deferoxamin skammtinum). Hins vegar var þessi skömmtun ekki metin framvirkt í klínískum rannsóknum.

Hjá sjúklingum með járnþétni í lifur ≥ 7 mg Fe/g þurrvígt og margskonar sjaldgæft blóðleysi eða sigðkornablóðleysi höfðu deferasirox dreifitöflur, í skömmtum allt að 20 og 30 mg/kg, þar að auki í för með sér minnkun járn í lifur og ferritins í sermi sem var sambærileg við þá lækun sem fékkst hjá sjúklingum með beta-dvergekornablóðleysi.

Gerð var slembuð samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 225 sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni (væg/miðlungsmikil-1 áhætta) og járnafhleðslu vegna blóðgjafa. Niðurstöður rannsóknarinnar benda til að deferasirox hafi jákvæð áhrif á lifun án meintilvika (event-free survival – samsettur endapunktur sem felur í sér meintilvik í hjarta eða lifur sem ekki voru banvæn) og sermiþétni ferritins. Öryggi var í samræmi við fyrri rannsóknir hjá fullorðnum sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni.

Í 5 ára áhorfsrannsókn þar sem 267 börn á aldrinum 2 til <6 ára (við skráningu í rannsóknina) með vefjajárnútfellingar (haemosiderosis) vegna blóðgjafa fengu deferasirox var enginn klínískt mikilvægur munur á öryggi og þoli fyrir Exjade hjá börnum á aldrinum 2 til <6 ára samanborið við fullorðna og eldri börn, þar með talið aukning á kreatíníni í sermi um >33% og upp fyrir efri mörk eðlilegra gilda í ≥ 2 tilvikum í röð (3,1%) og aukning á alanínámínótransferasa (ALT) meira en 5 föld efri mörk eðlilegra gilda (4,3%). Greint var frá stökum tilvikum aukningar á ALT og aspartatamínótransferasa hjá 20% og 8,3%, tilgreint í sömu röð, hjá 145 sjúklingum sem luku rannsókninni.

Í rannsókn til að meta öryggi deferasirox filmuhúðaðra og dreifitaflna fengu 173 sjúklingar, bæði fullorðnir og börn, með dvergekornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum eða mergrangvaxtarheilkenni meðferð í 24 vikur. Fram kom að öryggi filmuhúðaðra taflna og dreifitaflna var sambærilegt.

Gerð var opin, slembuð 1:1 rannsókn hjá 224 börnum á aldrinum 2 til <18 ára með blóðleysi sem er háð blóðgjöfum og járnafhleðslu til að leggja mat á meðferðarheldni, verkun og öryggi deferasirox kynnis samanborið við dreifitöflur. Meirihluti sjúklinganna (142, 63,4%) í rannsókninni var með svæsið beta-dvergekornablóðleysi (beta-thalassemia major), 108 (48,2%) sjúklingar höfðu ekki áður fengið meðferð til klóbindingar járn (miðgildi aldurs 2 ár, 92,6% voru á aldrinum 2 til <10 ára) og 116 (51,8%) höfðu áður fengið meðferð til klóbindingar járn (miðgildi aldurs 7,5 ár, 71,6% voru á aldrinum 2 til <10 ára) og af þeim höfðu 68,1% áður fengið deferasirox. Í frumgreiningu sem gerð var eftir 24 vikna meðferð hjá sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið meðferð til klóbindingar járn var meðferðarheldni 84,26% hjá þeim sem fengu deferasirox dreifitöflur og 86,84% hjá þeim sem fengu deferasirox kynni og ekki var tölfræðilega marktækur munur á milli hópanna. Ekki var heldur neinn tölfræðilega marktækur munur á meðalbreytingum frá upphafsgildi ferritins í sermi milli meðferðarhópanna (-171,52 $\mu\text{g/l}$ [95% CI: -517,40; 174,36] fyrir dreifitöflur og 4,84 $\mu\text{g/l}$ [95% CI: -333,58; 343,27] fyrir kynni, munur milli meðaltala [kynni – dreifitöflur] 176,36 $\mu\text{g/l}$ [95% CI: -129,00; 481,72], tvíhliða p-gildi = 0,25). Niðurstöður rannsóknarinnar voru að ekki væri munur á meðferðarheldni og verkun milli hópanna sem fengu deferasirox kynni og deferasirox dreifitöflur á mismunandi tímapunktum (24 og 48 vikur). Heilt yfir var öryggi sambærilegt fyrir kynnið og dreifitöflurnar.

Hjá sjúklingum með dvergkornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum, og járnafhleðslu, var lagt mat á meðferð með deferasirox dreifitöflum í slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 1 ár. Í rannsókninni var borin saman verkun tveggja mismunandi meðferða með deferasirox dreifitöflum (upphafsskammtar 5 og 10 mg/kg/sólarhring, 55 sjúklingar í hvorum hóp) og samsvarandi lyfleysu (56 sjúklingar). Í rannsókninni tóku þátt 145 fullorðnir og 21 barn. Meginmæligildi verkunar var breytingin á þéttni járns í lifur frá upphafsgildi eftir 12 mánaða meðferð. Eitt af aukamæligildum verkunar var breytingin á sermispéttni ferritins frá upphafsgildi og að síðasta fjórðungi. Meðferð með upphafsskammti af deferasirox dreifitöflum, 10 mg/kg/sólarhring, olli lækkun mæligilda fyrir heildarjármagn í líkamanum. Járnþéttni í lifur minnkaði að meðaltali um 3,80 mg Fe/g þurrvigt hjá sjúklingum sem fengu meðferð með deferasirox dreifitöflum (upphafsskammtur 10 mg/kg/sólarhring) og jókst um 0,38 mg Fe/g þurrvigt hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ($p < 0,001$). Sermispéttni ferritins minnkaði um að meðaltali 222,0 $\mu\text{g/l}$ hjá sjúklingum á meðferð með deferasirox dreifitöflum (upphafsskammtur 10 mg/kg/sólarhring) og jókst um 115 $\mu\text{g/l}$ hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ($p < 0,001$).

5.2 Lyfjahvörf

EXJADE filmuhúðaðar töflur hafa meira aðgengi en EXJADE dreifitöflur. Eftir að aðlagð hefur verið að styrkleika voru filmuhúðuðu töflurnar (360 mg styrkleikinn) jafngildar EXJADE dreifitöflum (500 mg styrkleikanum) með tilliti til meðaltalsflatarmáls undir plasmáþéttiferli (AUC) við fastandi ástand. C_{max} jókst um 30% (90% CI: 20,3% - 40,0%); hinsvegar sýndi greining á klínískri útsetningu/svörun engin merki um klínískt mikilvæg áhrif slíkrar aukningar.

Frásög

Deferasirox (sem dreifitöflur) frásogast eftir inntöku og miðgildi tíma að þéttitoppi í plasma (t_{max}) er um það bil 1,5 til 4 klst. Heildaraðgengi (AUC) deferasirox (sem dreifitöflur) er um 70% samanborð við gjöf í bláæð. Nýting filmuhúðuðu taflnanna hefur ekki verið ákvörðuð. Aðgengi deferasirox filmuhúðaðra taflna var 36% meira en dreifitaflna.

Rannsókn á áhrifum fæðu þar sem heilbrigðir sjálfbodaliðar fengu filmuhúðaðar töflur þegar þeir voru fastandi og með fitusnaðri (fituinnihald $< 10\%$ af hitaeiningum) eða fituríkri (fituinnihald $> 50\%$ af hitaeiningum) máltíð gaf til kynna að AUC og C_{max} minnkaði lítillega eftir fitusnaða máltíð (um 11% og 16%, tilgreint í sömu röð). Eftir fituríka máltíð jukust AUC og C_{max} (um 18% og 29%, tilgreint í sömu röð). Samlegðaráhrif geta orðið á hámarksþéttunina (C_{max}) vegna breytingar á lyfjaformi og fituríkrar máltíðar og því er ráðlagt að taka filmuhúðuðu töflurnar annaðhvort á fastandi maga eða með léttri máltíð.

Dreifing

Deferasirox er mikið (99%) bundið við plasmaprótein, nær eingöngu við albumin í sermi, og hefur lítið dreifingarrúmmál, eða um það bil 14 lítra hjá fullorðnum.

Umbrot

Helsta umbrotaleið deferasirox er glucuronsamtenging og síðan útskilnaður í galli. Líklegt er að glucuronhlutinn klofni frá í þörmunum og lyfið frásogist síðan að nýju (þarma-lifrar hringrás); í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum, olli notkun colestyramins eftir stakan skammt af deferasiroxi 45% minnkun á útsetningu fyrir deferasiroxi (AUC).

Glucuronsamtenging deferasirox verður aðallega fyrir tilstilli UGT1A1 og í minna mæli fyrir tilstilli UGT1A3. CYP450-hvötuð (oxun) efnaskipti deferasirox virðast vera lítil í mönnum (um 8%). Þess varð ekki vart að hydroxyurea hefði nein hamlandi áhrif á umbrot deferasirox *in vitro*.

Brotthvarf

Útskilnaður deferasirox og umbrotsefna þess verður aðallega í hægðum (84% af skammtinum). Útskilnaður deferasirox og umbrotsefna þess um nýru er lítil (8% af skammtinum). Helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) var að meðaltali á bilinu 8-16 klst. Flutningspróteinin MRP2 og MXR (BCRP) koma við sögu í útskilnaði deferasirox í galli.

Línulegt/ólínulegt samband

Gildi C_{\max} og $AUC_{0-24 \text{ klst.}}$ fyrir deferasirox aukast því sem næst línulega með skammti þegar jafnvægi er náð. Við endurtekna skammta jókst útsetning með uppsöfnunarstuðlinum 1,3-2,3.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Heildarútsetning fyrir deferasiroxi hjá unglíngum (12 til ≤ 17 ára) og börnum (2 til < 12 ára) eftir staka og endurtekna skammta var minni en hjá fullorðnum sjúklingum. Hjá börnum yngri en 6 ára var útsetningin um 50% minni en hjá fullorðnum. Vegna þess að skömmun er einstaklingsbundin, í samræmi við svörun, er ekki gert ráð fyrir að þetta hafi klínískar afleiðingar.

Kyn

Brotthvarf deferasirox er lítið eitt minna (17,5%) hjá konum en hjá körlum. Vegna þess að skömmun er einstaklingsbundin, í samræmi við svörun, er ekki búist við að þetta hafi klínískar afleiðingar.

Aldraðir

Lýfjahlvörf deferasirox hafa ekki verið rannsökuð hjá öldruðum sjúklingum (65 ára og eldri).

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Lýfjahlvörf deferasirox hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hækkun lifrartransamínasa í allt að 5 föld efri mörk eðlilegra gilda, hafði ekki áhrif á lýfjahlvörf deferasirox.

Í klínískri rannsókn þar sem gefnir voru stakir 20 mg/kg skammtar af deferasirox dreifitöflum, jókst meðalútsetningin um 16% hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) og um 76% hjá einstaklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Meðaltal C_{\max} fyrir deferasirox hjá einstaklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi jókst um 22%. Útsetning jókst 2,8 falt hjá einum einstaklingi með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lýfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Helstu niðurstöðurnar voru eiturverkanir á nýru og ógegnsær augasteinn (drer). Svipaðar niðurstöður komu fram í nýfæddum og ungum dýrum. Talið er að eiturverkanir á nýru verði aðallega vegna járnskorts í dýrum sem ekki voru með járnöfhleðslu.

In vitro rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeftni voru neikvæðar (Ames próf, próf á litningaskemmdum) en deferasirox í banvænum skömmum olli myndun smákjarna *in vivo* í beinmerg, en ekki í lifur, hjá rottum sem ekki voru með járnöfhleðslu. Slík áhrif komu ekki fram í rottum sem voru með járnöfhleðslu. Deferasirox var ekki krabbameinsvaldandi þegar það var gefið rottum í 2 ára rannsókn og erfðabreyttum p53+/- arfblendnum (heterozygous) músum í 6 mánaða rannsókn.

Hugsanlegar eiturverkanir á æxlun voru metnar hjá rottum og kaninum. Deferasirox reyndist ekki valda fósturskemmdum, en olli aukinni tíðni afbrigðileika í beinagrind og fjölgun dauðra unga í rottugoti, við stóra skammta sem höfðu eiturverkanir á móðurina ef hún var ekki með járnöfhleðslu. Deferasirox hafði ekki önnur áhrif á frjósemi eða æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi
Krospovidon
Povidon
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða
Poloxamer

Efni til húðunar:

Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Macrogol (4000)
Talkúm
Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVDC/álþynnur.

Stakar pakkningar sem innihalda 30 eða 90 filmuhúðaðar töflur eða fjölpakkningar sem innihalda 300 (10 pakkningar sem hver inniheldur 30) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EXJADE 90 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. ágúst 2006

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. apríl 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

EXJADE 90 mg kyrni í skammtapoka
EXJADE 180 mg kyrni í skammtapoka
EXJADE 360 mg kyrni í skammtapoka

2. INNIHALDSLÝSING

EXJADE 90 mg kyrni
Hver skammtapoki inniheldur 90 mg deferasirox.

EXJADE 180 mg kyrni
Hver skammtapoki inniheldur 180 mg deferasirox.

EXJADE 360 mg kyrni
Hver skammtapoki inniheldur 360 mg deferasirox.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Kyrni í skammtapoka (kyrni)

Hvítt eða því sem næst hvítt kyrni

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

EXJADE er ætlað til meðferðar við langvarandi járnafhleðslu (iron overload) vegna tíðra blóðgjafa (≥ 7 ml/kg/mánuð af pökkuðum rauðum blóðkornum) hjá sjúklingum, 6 ára og eldri, með alvarlegt beta-dvergekornablóðleysi.

EXJADE er einnig ætlað til meðferðar við langvarandi járnafhleðslu vegna blóðgjafa þegar ekki má nota deferoxamin eða meðferð með deferoxamini er ófullnægjandi, handa eftirfarandi sjúklingahópum:

- börn á aldrinum 2 til 5 ára með alvarlegt beta-dvergekornablóðleysi ásamt járnafhleðslu vegna tíðra blóðgjafa (≥ 7 ml/kg/mánuð af pökkuðum rauðum blóðkornum),
- fullorðnir og börn 2 ára og eldri með alvarlegt beta-dvergekornablóðleysi ásamt járnafhleðslu vegna blóðgjafa sem ekki eru tíðar (< 7 ml/kg/mánuð af pökkuðum rauðum blóðkornum),
- fullorðnir og börn 2 ára og eldri með aðrar tegundir blóðleysis.

EXJADE er einnig ætlað til meðferðar við langvarandi járnafhleðslu sem þarfnast klóbindingarmeðferðar þegar ekki má nota deferoxamin eða meðferð með deferoxamini er ófullnægjandi, hjá sjúklingum, 10 ára og eldri, með dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð við langvarandi járnafhleðslu á að hefja og hafa umsjón með meðferð með EXJADE.

Skammtar

Járnafhleðsla vegna blóðgjafa

Mælt er með því að meðferð sé hafin eftir að gefnar hafa verið um það bil 20 einingar (u.þ.b. 100 ml/kg) af pökkuðum rauðum blóðkornum eða þegar klínískt eftirlit gefur til kynna að langvarandi járnafhleðsla sé til staðar (t.d. sermisþéttni ferritins > 1.000 $\mu\text{g/l}$). Reikna skal skammta (í mg/kg) og námunda þá að skammti næsta heila skammtapoka.

Markmið meðferðar til klóbindingar járnsmiðna eru að fjarlægja járnsmiðna sem fylgir blóðgjöfinni og, eftir því sem þörf krefur, að draga úr járnsmiðna.

Gæta skal varúðar við klóbindingarmeðferð til að draga úr hættu á of mikilli klóbindingu hjá öllum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Vegna mismunandi lyfjahvarfa þarf að nota 30% lægri skammt af EXJADE kyрни samanborið við ráðlagðan skammt af EXJADE dreifitöflum (sjá kafla 5.1).

Tafla 1 Ráðlagðir skammtar við járnafhleðslu vegna blóðgjafa

	Kyrni	Blóðgjafir	Ferritin í sermi
Upphafsskammtur	14 mg/kg/sólarhring	Eftir 20 einingar (u.þ.b. 100 ml/kg af pökkuðum rauðum blóðkornum	eða >1.000 µg/l
Aðrir upphafs-skammtar	21 mg/kg/sólarhring	>14 ml/kg/mánuði af pökkuðum rauðum blóðkornum (u.þ.b. >4 einingar/mánuði fyrir fullorðinn)	
	7 mg/kg/sólarhring	<7 ml/kg/mánuði af pökkuðum rauðum blóðkornum (u.þ.b. <2 einingar/mánuði fyrir fullorðinn)	
Fyrir sjúklinga á fullnægjandi meðferð með deferoxamini	Einn þriðji af deferoxamin skammti		
Eftirlit			Mánaðarlega
Tilætluð mörk			500-1.000 µg/l
Aðlögunarskref (á 3-6 mánaða fresti)	Aukning 3,5 - 7 mg/kg/sólarhring Allt að 28 mg/kg/sólarhring		>2.500 µg/l
	Minnkun 3,5 - 7 mg/kg/sólarhring Hjá sjúklingum á meðferð með skömmtum >21 mg/kg/sólarhring - Þegar tilætlaðri þéttni er náð		≤2.500 µg/l 500-1.000 µg/l
Hámarks-skammtur	28 mg/kg/sólarhring		
Íhuga hlé á meðferð			<500 µg/l

Upphafsskammtur

Ráðlagður upphafsskammtur af EXJADE kynri er 14 mg/kg líkamsþunga.

Íhuga má að nota upphafsskammtinn 21 mg/kg af EXJADE kynri handa sjúklingum ef draga þarf úr auknu járn magni í líkama þeirra og þeir fá einnig meira en 14 ml/kg/mánuð af pökkuðum rauðum blóðkornum (um það bil >4 einingar/mánuð handa fullorðnum).

Íhuga má að nota upphafsskammtinn 7 mg/kg af EXJADE kynri handa sjúklingum ef ekki þarf að draga úr auknu járn magni í líkama þeirra og þeir fá einnig minna en 7 ml/kg/mánuð af pökkuðum rauðum blóðkornum (um það bil <2 einingar/mánuð handa fullorðnum). Fylgjast skal með svörun sjúklingsins og íhuga skammtaaukningu ef nægileg verkun fæst ekki (sjá kafla 5.1).

Um sjúklinga sem eru í fullnægjandi meðferð með deferoxamini gildir, að íhuga skal upphafsskammt af EXJADE kynri sem er tölulega einn þriðji af skammtinum af deferoxamini (sjúklingur sem fær t.d. 40 mg/kg/dag af deferoxamini 5 daga í viku (eða samsvarandi) getur byrjað á daglegum upphafsskammti af EXJADE kynri sem er 14 mg/kg/dag). Þegar þetta leiðir af sér skammta sem eru innan við 14 mg/kg líkamsþunga, skal fylgjast með svörun sjúklingsins og íhuga skammtaaukningu ef nægileg verkun fæst ekki (sjá kafla 5.1).

Breytingar á skömmtum

Mælt er með að fylgst sé með sermisþéttni ferritins mánaðarlega og skammti EXJADE kynris breytt, ef þörf krefur, á 3 til 6 mánaða fresti, byggt á breytingum á ferritini í sermi. Breyta má skömmtum í 3,5 til 7 mg/kg skrefum og sníða skal breytingarnar að svörun og meðferðarmarkmiðum (viðhald eða minnkun á járn magni) hvers og eins sjúklings. Hjá sjúklingum sem ekki fá fullnægjandi meðhöndlun með 21 mg/kg skömmtum (t.d. viðvarandi sermisþéttni ferritins yfir 2.500 µg/l sem ekki hefur tilhneigingu til lækkunar með tímanum), má íhuga 28 mg/kg skammta. Upplýsingar um verkun og öryggi við langtímanotkun úr klínískum rannsóknum sem gerðar hafa verið á EXJADE dreifitöflum í stærri skömmtum en 30 mg/kg eru takmarkaðar enn sem komið er (fylgst hefur verið með 264 sjúklingum í að meðaltali 1 ár eftir skammtaaukningu). Ef einungis næst óveruleg stjórn á vefjajárnsútfellingum (haemosiderosis) með skömmtum sem eru allt að 21 mg/kg (skammtur af kynri sem jafngildir 30 mg/kg skammti af dreifitöflum) er ekki víst að frekari aukning (allt að hámarki 28 mg/kg) gefi fullnægjandi stjórn og íhuga má aðra meðferðakosti. Ef ekki næst fullnægjandi stjórn með stærri skömmtum en 21 mg/kg skal ekki halda áfram meðferð með slíkum skömmtum og íhuga skal aðra meðferðarkosti sé þess kostur. Ekki er mælt með stærri skömmtum en 28 mg/kg vegna þess að reynsla af stærri skömmtum er takmörkuð (sjá kafla 5.1).

Hjá sjúklingum sem eru á meðferð með stærri skömmtum en 21 mg/kg, skal íhuga skammtaminnkun í 3,5 til 7 mg/kg skrefum, eftir að fullnægjandi stjórn hefur verið náð (t.d. viðvarandi sermisþéttni ferritins ≤2.500 µg/l og tilhneiging til lækkunar með tímanum). Hjá sjúklingum sem hafa náð tilætlaðri sermisþéttni ferritins (yfirleitt á bilinu 500 til 1.000 µg/l), skal íhuga skammtaminnkun í 3,5 til 7 mg/kg skrefum, til að viðhalda sermisþéttni ferritins innan tilætlaðra marka og til að draga úr hættu á of mikilli klóbindingu. Ef sermisþéttni ferritins er þrálátt undir 500 µg/l, skal íhuga að gera hlé á meðferðinni (sjá kafla 4.4).

Dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum

Einungis skal hefja klóbindingarmeðferð þegar vísbendingar eru um járnafhleðslu (þéttni járn í lifur ≥5 mg Fe/g þurrvigt eða sermisþéttni ferritins er viðvarandi >800 µg/l). Mæling á þéttni járn í lifur er ákjósanlegasta aðferðin við að ákvarða járnafhleðslu og skal nota hana ef hægt er. Gæta skal varúðar við klóbindingarmeðferð til að draga úr hættu á of mikilli klóbindingu hjá öllum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Vegna mismunandi lyfjahvarfa þarf að nota 30% lægri skammt af EXJADE kynri samanborið við ráðlagðan skammt af EXJADE dreifitöflum (sjá kafla 5.1).

Tafla 2 Ráðlagðir skammtar við dvergkornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum

	Kyrni	Þéttni járns í lifur*	eða	Ferritin í sermi
Upphafsskammtur	7 mg/kg/sólarhring	≥5 mg Fe/g þurrvig	eða	>800 µg/l
Eftirlit				Mánaðarlega
Aðlögunar-skref	Aukning	≥7 mg Fe/g þurrvig	eða	>2.000 µg/l
(á 3-6 mánaða fresti)	3,5 - 7 mg/kg/sólarhring			
	Minnkun	<7 mg Fe/g þurrvig	eða	≤2.000 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/sólarhring			
Hámarks-skammtur	14 mg/kg/sólarhring			
	Fyrir fullorðna			
	7 mg/kg/sólarhring			
	Fyrir börn			
	7 mg/kg/sólarhring	ekki metið	og	≤2.000 µg/l
	Fyrir bæði fullorðna og börn			
Hlé á meðferð		<3 mg Fe/g þurrvig	eða	<300 µg/l
Endurtekin meðferð		Ekki ráðlögð		

*Mæling á þéttni járns í lifur er ákjósanlegasta aðferðin við að ákvarða járnafhleðslu.

Upphafsskammtur

Ráðlagður upphafsskammtur af EXJADE kyrni á sólarhring, hjá sjúklingum með dvergkornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum, er 7 mg/kg líkamsþunga.

Breytingar á skömmtum

Ráðlagt er að mæla sermisþéttni ferritins mánaðarlega til að meta svörun sjúklingsins við meðferðinni og til að draga úr hættu á of mikilli klóbindingu (sjá kafla 4.4). Eftir hverja 3 til 6 mánuði meðferðar skal íhuga að auka skammta í 3,5 til 7 mg/kg skrefum ef þéttni járns í lifur hjá sjúklingum er ≥7 mg Fe/g þurrvig eða ef sermisþéttni ferritins er viðvarandi >2.000 µg/l og fer ekki lækkandi, og sjúklingurinn þolir lyfið vel. Stærri skammtar en 14 mg/kg af EXJADE kyrni eru ekki ráðlagðir vegna þess að engin reynsla er af stærri skömmtum en það hjá sjúklingum með dvergkornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum.

Hjá bæði fullorðnum sjúklingum og börnum sem þéttni járns í lifur hefur ekki verið mæld hjá og sermisþéttni ferritins er ≤2.000 µg/l á ekki að nota stærri skammta en 7 mg/kg af EXJADE kyrni.

Ráðlagt er að minnka skammta í 7 mg/kg eða minna hjá sjúklingum sem skammtur hefur verið aukinn í >7 mg/kg hjá, þegar þéttni járns í lifur er <7 mg Fe/g þurrvig eða sermisþéttni ferritins er ≤2.000 µg/l.

Stöðvun meðferðar

Þegar viðunandi járnþéttni hefur náðst í líkamanum (þéttni járns í lifur <3 mg Fe/g þurrvig eða sermisþéttni ferritins <300 µg/l) skal stöðva meðferð. Engar upplýsingar liggja fyrir um endurtekna meðferð hjá sjúklingum sem fá járnafhleðslu að nýju eftir að hafa náð viðunandi járnþéttni í líkamanum og því er ekki hægt að ráðleggja endurtekna meðferð.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥65 ára)

Ráðlagðir skammtar fyrir aldraða sjúklinga eru þeir sömu og lýst er að framan. Í klínískum rannsóknum komu aukaverkanir oftast fram hjá öldruðum sjúklingum en hjá yngri sjúklingum (einkum niðurgangur) og skal því fylgjast náið með þeim hvað varðar aukaverkanir sem geta kallað á skammtabreytingar.

Börn

Járnofhleðsla vegna blóðgjafa:

Ráðlagðir skammtar fyrir börn á aldrinum 2 til 17 ára, með járnafhleðslu vegna blóðgjafa, eru þeir sömu og fyrir fullorðna (sjá kafla 4.2). Ráðlagt er að mæla sermispéttni ferritins mánaðarlega til að meta svörun sjúklingsins við meðferðinni og til að draga úr hættu á of mikilli klóbindingu (sjá kafla 4.4). Þegar skammtur er reiknaður út verður að taka tillit til breytinga sem verða á líkamsþyngd barnsins.

Hjá börnum á aldrinum 2 til 5 ára, með járnafhleðslu vegna blóðgjafa, er útsetning minni en hjá fullorðnum (sjá kafla 5.2). Því getur verið þörf fyrir stærri skammta hjá þessum aldurshópi en hjá fullorðnum. Samt sem áður skal upphafsskammturinn vera sá sami og hjá fullorðnum og skammturinn síðan stilltur af fyrir hvern og einn.

Dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum:

Hjá börnum með dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum á ekki að nota stærri skammta en 7 mg/kg af EXJADE kynni. Nauðsynlegt er að hafa nánara eftirlit með þéttni járns í lifur og sermispéttni ferritins hjá þessum sjúklingum til að koma í veg fyrir of mikla klóbindingu (sjá kafla 4.4). Til viðbótar við mánaðarlegar mælingar á sermispéttni ferritins skal mæla þéttni járns í lifur á þriggja mánaða fresti þegar sermispéttni ferritins er ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Börn frá fæðingu til 23 mánaða aldurs:

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun EXJADE hjá börnum frá fæðingu til 23 mánaða aldurs. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

EXJADE hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og ekki má nota það handa sjúklingum með áætlaða úthreinsun kreatíníns < 60 ml/mín. (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Sjúklingar með skerta lifr starfsemi

EXJADE er ekki ráðlagt handa sjúklingum með verulega skerta lifr starfsemi (Child-Pugh flokkur C). Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifr starfsemi (Child-Pugh flokkur B) skal minnka skammtinn umtalsvert og auka hann síðan stig af stigi upp að markskammti sem er 50% af ráðlögðum meðferðarskammti fyrir sjúklinga með eðlilega lifr starfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2) og nota skal EXJADE með varúð handa slíkum sjúklingum. Fylgjast skal með lifr starfsemi hjá öllum sjúklingum fyrir meðferð, á 2 vikna fresti fyrsta mánuðinn og síðan mánaðarlega (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Gefa á kynnið með því að dreifa öllum skammtinum í mjúkan mat, t.d. jógúrt eða eplamauk (maukuð epli). Neyta verður alls skammtsins strax og hann má ekki geyma til notkunar síðar.

Taka á mjúka matinn ásamt kyrninu á fastandi maga eða með létttri máltíð, einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins (sjá kafla 4.5 og 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða notkun annarra lyfja sem klóbinda járn vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi við slíka samhliða notkun (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með áætlaða úthreinsun kreatíníns < 60 ml/mín.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Nýrnastarfsemi

Deferasirox hefur aðeins verið rannsakað hjá sjúklingum með upphafspéttni kreatíníns í sermi innan eðlilegra gilda að teknu tilliti til aldurs.

Í klínískum rannsóknum kom fram >33% aukning í sermispéttni kreatíníns í ≥ 2 mælingum í röð hjá um það bil 36% sjúklinga, og fór hún stundum yfir efri mörk eðlilegra gilda. Aukningin var skammtaháð. Hjá um það bil tveimur þriðju sjúklinga með aukna sermispéttni kreatíníns fór þéttin niður fyrir 33% mörkin án þess að skömmtunum væri breytt. Hjá þriðjungi sjúklinganna lækkaði sermispéttni kreatíníns ekki alltaf við skammtaminnkun eða meðferðarhlé. Í sumum tilvikum hefur aðeins náðst jafnvægi á sermispéttni kreatíníns eftir minnkun skammta. Greint hefur verið frá tilvikum um bráða nýrnabilun eftir markaðssetningu deferasirox (sjá kafla 4.8). Í nokkrum tilvikum sem komið hafa fram eftir markaðssetningu, hefur skerðing á nýrnastarfsemi leitt til nýrnabilunar sem þarfnast tímabundinnar eða varanlegrar skilunarmedferðar.

Ástæður aukinnar sermispéttni kreatíníns hafa ekki enn verið skýrðar. Því skal fylgjast sérstaklega með sermispéttni kreatíníns hjá sjúklingum sem einnig eru á öðrum lyfjum sem bæla nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum sem fá stóra skammta af deferasiroxi og/eða ef tíðni blóðgjafa er lág (< 7 ml/kg/mánuð af pökkuðum rauðum blóðkornum eða < 2 einingar/mánuð handa fullorðnum). Þrátt fyrir að engin aukning á aukaverkunum á nýru hafi komið fram eftir skammtaaukningu EXJADE dreifitafna í stærri skammta en 30 mg/kg í klínískum rannsóknum, er ekki hægt að útiloka aukna hættu á aukaverkunum á nýru við stærri skammta en 21 mg/kg af kyrni.

Mælt er með því að sermispéttni kreatíníns sé mæld tvisvar sinnum áður en meðferð er hafin. **Mæla skal sermispéttni kreatíníns, úthreinsun kreatíníns** (metin með Cockcroft-Gault eða MDRD reiknireglu hjá fullorðnum og með Schwartz reiknireglu hjá börnum) og/eða þéttni cystatin C í plasma **áður en meðferð er hafin, vikulega fyrsta mánuðinn eftir að meðferð með EXJADE er hafin eða henni breytt (þar með talið þegar skipt er um lyfjaform), og mánaðarlega þaðan í frá.** Vera má að sjúklingar með sjúkdóma í nýrum og sjúklingar sem nota lyf sem bæla nýrnastarfsemi séu í aukinni hættu á að fá fylgikvilla. Gæta skal þess að viðhalda fullnægjandi vökvun hjá sjúklingum sem fá niðurgang eða uppköst.

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá efnaskiptablóðsýringu sem kom fram meðan á meðferð með deferasirox stóð. Meirihluti þessara sjúklinga var með skerta nýrnastarfsemi, nýrnápíplukvilla (Fanconi heilkenni) eða niðurgang eða sjúkdóma þar sem sýru-basa ójafnvægi er þekktur fylgikvilli. Hafa skal eftirlit með sýru-basa jafnvægi ef klínísk ábending er til staðar hjá þessum sjúklingum. Íhuga skal að gera hlé á meðferð með EXJADE hjá sjúklingum sem fá efnaskiptablóðsýringu.

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá alvarlegum tegundum nýrnápíplukvilla (svo sem Fanconi heilkenni) og nýrnabilunar sem tengjast breytingum á meðvitund í tengslum við heilakvilla vegna ofgnóttar ammoníaks í blóði (hyperammonaemic encephalopathy) hjá sjúklingum á meðferð með deferasiroxi, einkum börnum. Ráðlagt er að hafa í huga heilakvilla vegna ofgnóttar ammoníaks í blóði og mæla ammoníakmagn hjá sjúklingum sem fá óútskýrðar breytingar á andlegu ástandi meðan þeir eru á meðferð með EXJADE.

Tafla 3 Breytingar á skömmtum og hlé á meðferð vegna eftirlits með nýrnastarfsemi

	Kreatínín í sermi		Úthreinsun kreatíníns
Áður en meðferð er hafin	Tvisvar (2x)	og	Einu sinni (1x)
Frábending			<60 ml/mín.
Eftirlit			
- Fyrsta mánuðinn eftir að meðferð er hafin eða skammti breytt (þar með talið þegar breytt er um lyfjaform)	Vikulega	og	Vikulega
- Eftir það	Mánaðarlega	og	Mánaðarlega
Sólarhringsskammtar minnkaðir um 7 mg/kg/sólarhring (kyrni), <i>ef eftirfarandi mæligildi nýrnastarfsemi koma fram í tveimur læknisheimsóknum í röð og ekki er hægt að rekja þau til annarra orsaka</i>			
Fullorðnir sjúklingar	>33% yfir meðaltali fyrir meðferð	og	Lækkar <LLN* (<90 ml/mín.)
Sjúklingar á barnsaldri	>ULN** í samræmi við aldur	og/eða	Lækkar <LLN* (<90 ml/mín.)
Eftir að skammtar hafa verið minnkaðir, gera hlé á meðferð, ef			
Fullorðnir og börn	Er ennþá >33% yfir meðaltali fyrir meðferð	og/eða	Lækkar <LLN* (<90 ml/mín.)
*LLN: neðri mörk eðlilegra gilda **ULN: efri mörk eðlilegra gilda			

Hefja má meðferð að nýju, háð einstaklingsbundnum klínískum aðstæðum.

Einnig má íhuga að minnka skammta eða gera hlé á meðferð ef merkiefni fyrir starfsemi nýrnapipla eru óeðlileg og/eða ef slíkt á við frá klínísku sjónarmiði:

- Próteinmiga (gera skal rannsóknir áður en meðferð er hafin og mánaðarlega eftir það)
- Sykurmiga hjá sjúklingum sem ekki eru með sykursýki og lág sermisþéttni kalíums, fosfats, magnesíums eða þvagsýru, fosfatmiga, aminosýrumiga (eftirlit eftir þörfum).

Aðallega hefur verið greint frá nýrnapiplukvilla (renal tubulopathy) hjá börnum og unglingum með beta-dvergkornablóðleysi á meðferð með EXJADE.

Vísa skal sjúklingnum til nýrnasérfræðings og íhuga má sértækari rannsóknir (t.d. vefjasýni úr nýrum) ef eftirtalið kemur fram þrátt fyrir skammtaminnkun og hlé á meðferð:

- Marktæk hækkun kreatíníns í sermi er enn til staðar og
- Annað merkiefni fyrir nýrnastarfsemi (t.d. próteinmiga, Fanconi heilkenni) er viðvarandi óeðlilegt.

Lifrarstarfsemi

Komið hafa fram hækkuð gildi í rannsóknum á lifrarstarfsemi, hjá sjúklingum á meðferð með deferasirox. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum um lifrabilun, sum voru banvæn. Alvarlegar tegundir sem tengjast breytingum á meðvitund í tengslum við heilakvilla vegna ofgnóttar ammoníaks í blóði geta komið fram hjá sjúklingum á meðferð með deferasirox, einkum hjá börnum. Ráðlagt er að hafa í huga heilakvilla vegna ofgnóttar ammoníaks í blóði og mæla ammoníakmagn hjá sjúklingum sem fá óútskýrðar breytingar á andlegu ástandi meðan þeir eru á meðferð með Exjade. Gæta skal að því að viðhalda fullnægjandi vökvun hjá sjúklingum sem finna fyrir aukaverkunum sem valda vökvaskorti (svo sem niðurgangur eða uppköst) einkum hjá börnum með bráð veikindi. Flest tilvik lifrabilunar komu fram hjá sjúklingum með alvarlega samhliða sjúkdóma, þar með talið undirliggjandi langvinna lifrarsjúkdóma (þ.m.t. skorpulífur og lifrabólga C) og fjöllíffærabilun. Ekki er hægt að útiloka að deferasirox eigi þátt í þessu eða leiði til þess að ástandið versni (sjá kafla 4.8).

Mælt er með því að mæla magn transamínasa, bilirúbíns og alkalísks fosfatasa í sermi áður en meðferð hefst, á tveggja vikna fresti fyrsta mánuðinn og svo mánaðarlega eftir það. Ef til staðar er þrálát og vaxandi hækkun transamínasa í sermi, sem ekki er hægt að rekja til annarra orsaka, skal gera hlé á meðferð með EXJADE. Þegar fundin er skýring á óeðlilegum niðurstöðum rannsókna á lifrarstarfsemi eða þegar gildin eru aftur orðin eðlileg, má með varúð hefja meðferðina aftur með minni skömmtum, sem síðan eru auknir smám saman.

Ekki er mælt með notkun EXJADE handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 5.2).

Tafla 4 Samantekt á ráðleggingum um öryggiseftirlit

Rannsókn	Tíðni
Kreatínín í sermi	Tvítekið fyrir meðferð. Vikulega fyrsta mánuð meðferðar eða eftir breytingar á skömmtum (þar með talið þegar skipt er um lyfjaform). Mánaðarlega eftir það.
Úthreinsun kreatíníns og/eða cystatin C í plasma	Áður en meðferð hefst. Vikulega fyrsta mánuð meðferðar eða eftir breytingar á skömmtum (þar með talið þegar skipt er um lyfjaform). Mánaðarlega eftir það.
Próteinmiga	Áður en meðferð hefst. Mánaðarlega eftir það.
Önnur merkiefni um nýrnáplustarfsemi (svo sem sykurmiga hjá einstaklingum sem ekki eru með sykursýki og lág þéttni kalíums, fosfats, magnesíums eða þvagsýru í sermi, fosfatmiga, amínósýrumiga)	Eftir þörfum.
Transamínasar, bilirúbín og alkalískur fosfatasi í sermi	Áður en meðferð hefst. Á 2 vikna fresti á fyrsta mánuði meðferðar. Mánaðarlega eftir það.
Heyrnar- og sjónskoðun	Áður en meðferð hefst. Árlega eftir það.
Líkamsþyngd, hæð og kynþroski	Áður en meðferð hefst. Árlega hjá börnum.

Hjá sjúklingum með litlar lífslíkur (t.d. sjúklingar með mergrangvaxtarheilkenni (myelodysplastic syndromes [MDS]) sem eru í mikilli áhættu), sérstaklega þegar aðrir samfarandi sjúkdómar geta aukið hættu á aukaverkunum, má vera að ávinningur af meðferð með EXJADE sé takmarkaður og minni en áhættan af meðferðinni. Þar af leiðandi er meðferð með EXJADE ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum.

Gæta skal varúðar hjá öldruðum sjúklingum vegna hærri tíðni aukaverkana (einkum niðurgangs).

Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um meðferð hjá börnum með dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum (sjá kafla 5.1). Því skal hafa náið eftirlit með meðferð með EXJADE til að greina aukaverkanir og til að fylgjast með járn magni hjá börnum. Að auki, áður en meðferð með EXJADE er hafin hjá börnum með dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum, sem eru með mikla járnafhleðslu, skal lækinn vera meðvitaður um að afleiðingar langvarandi útsetningar hjá slíkum sjúklingum eru enn sem komið er ekki þekktar.

Meltingarfærakvillar

Greint hefur verið frá sáramyndun og blæðingum í efri hluta meltingarvegjar hjá sjúklingum, þar með talið börnum og unglingum, sem fengið hafa deferasirox. Hjá sumum sjúklingum hafa komið fram mörg sár (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá sárum sem fylgir rof í meltingarvegi. Einnig hefur verið greint frá tilvikum um banvænar blæðingar í meltingarvegi, einkum hjá öldruðum sjúklingum með illkynja sjúkdóma í blóði og/eða fáar blóðflögur. Læknar og sjúklingar ættu að vera á verði gagnvart einkennum sáramyndunar og blæðinga í meltingarvegi, meðan á meðferð með EXJADE stendur. Ef sáramyndun eða blæðingar í meltingarvegi koma fram, skal stöðva meðferð með EXJADE og hefja frekara mat og meðferð án tafar. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem nota EXJADE ásamt lyfjum sem þekkt er að geti valdið sáramyndun, svo sem bólgueyðandi gigtarlyfjum, barksterum og bisfosfonötum til inntöku, hjá sjúklingum sem fá segavarnarlyf og hjá sjúklingum með fjölda blóðflagna undir $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/l$) (sjá kafla 4.5).

Breytingar á húð

Húðútbrot geta komið fram við meðferð með EXJADE. Útbrotin hverfa í flestum tilvikum af sjálfu sér. Þegar gera þarf hlé á meðferðinni má hefja hana að nýju, þegar útbrotin eru horfin, með minni skömmtum sem síðan eru auknir smám saman. Í alvarlegum tilvikum mætti hefja meðferðina aftur í tengslum við samhlíða notkun barkstera til inntöku í stuttan tíma. Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum í húð (SCARs), m.a. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplosi húðþekju og lyfjaútbrotum með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS) sem geta verið lífshættulegar eða banvænar. Ef grunur er um alvarlegar aukaverkanir í húð skal tafarlaust hætta meðferð með EXJADE og ekki hefja hana að nýju. Þegar lyfinu er ávísað skal greina sjúklingum frá vísbendingum og einkennum alvarlegra viðbragða í húð og fylgjast skal náið með sjúklingum.

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum (t.d. bráðaofnæmi og ofsabjúgur) hjá sjúklingum á meðferð með deferasirox, og í flestum tilvikum koma viðbrögðin fyrst fram á fyrstu mánuðum meðferðarinnar (sjá kafla 4.8). Ef slík viðbrögð koma fram skal stöðva meðferð með EXJADE og hefja viðeigandi læknismeðferð. Vegna hættu á bráðaofnæmislosti skal ekki hefja meðferð með deferasirox að nýju hjá sjúklingum sem fengið hafa ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.3).

Sjón og heyrn

Greint hefur verið frá heyrnar- (skert heyrn) og sjónröskunum (ógegnær augasteinn) (sjá kafla 4.8). Mælt er með mælingu á heyrn og sjón (þar með talin augnspeglun) áður en meðferð er hafin og með reglulegu millibili eftir það (á 12 mánaða fresti). Ef raskana verður vart meðan á meðferðinni stendur skal íhuga að minnka skammta eða gera hlé á meðferðinni.

Sjúkdómar í blóði

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð eða blóðfrumnafæð (eða versnun þessara frumufæða) og versnun blóðleysis hjá sjúklingum á meðferð með deferasirox. Flestir sjúklinganna höfðu undirliggjandi blóðsjúkdóma, sem oft tengjast beinmergsbilun. Hins vegar er ekki hægt að útiloka að lyfið hafi áhrif á ástandið eða geri það verra. Íhuga skal að gera hlé á meðferð hjá sjúklingum sem fá óútskýrða frumufæð.

Annað sem taka þarf tillit til

Mælt er með mánaðarlegu eftirliti með ferritini í sermi til að meta svörun sjúklingsins við meðferðinni og til að koma í veg fyrir of mikla klóbindingu (sjá kafla 4.2). Ráðlagt er að minnka skammta eða hafa nánara eftirlit með nýrna- og lifrarstarfsemi og sermispéttni ferritins þegar gefnir eru stórir skammtar og þegar sermispéttni ferritins er nálægt tilætluðu marki. Ef sermispéttni ferritins er þrálátt undir 500 µg/l (þegar um járnafhleðslu vegna blóðgjafa er að ræða) eða undir 300 µg/l (þegar um dvergkornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum er að ræða), skal íhuga að gera hlé á meðferðinni.

Skrá skal niðurstöður mælinga á sermispéttni kreatíníns, ferritins og transamínasa og meta þær reglulega með tilliti til þess hvort þær bendi til einherrar sérstakrar þróunar.

Í tveimur klínískum rannsóknum komu ekki fram áhrif á vöxt og kynþroska sjúklinga á barnsaldri sem fengu meðferð með deferasirox í allt að 5 ár (sjá kafla 4.8). Á grundvelli almennra varúðarráðstafana í tengslum við meðferð hjá börnum með járnafhleðslu vegna blóðgjafa, skal þó áður en meðferð er hafin og með reglulegu millibili (á 12 mánaða fresti) fylgjast með líkamsþyngd, hæð og kynþroska sjúklinga.

Vanstarfsemi hjarta er þekktur fylgikvilli alvarlegrar járnafhleðslu. Fylgjast skal með hjartastarfsemi hjá sjúklingum með alvarlega járnafhleðslu meðan á langtímameðferð með EXJADE stendur.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammtapoka, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Öryggi við notkun deferasirox samhliða öðrum lyfjum sem klóbinda járn hefur ekki verið staðfest. Því má ekki nota það samhliða öðrum lyfjum sem klóbinda járn (sjá kafla 4.3).

Milliverkun við mat

Engar klínískt mikilvægar breytingar á lyfjahvörfum deferasirox komu fram þegar EXJADE kyrni var gefið með mat. Þrátt fyrir að fiturík máltíð hefði engin marktæk áhrif (aukið frásög AUC um 18-19%; engin breyting á C_{max}) á lyfjahvörf deferasirox er ráðlagt að taka deferasirox kyrni annaðhvort á fastandi maga eða með léttu máltíð (sjá kafla 5.2).

Lyf sem geta dregið úr altækri útsetningu fyrir EXJADE

Umbrot deferasirox eru háð UGT ensímum. Í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi samhliða notkun deferasirox (stakur 30 mg/kg skammtur sem dreifitöflur) og öfluga UGT örvars rifampicins (endurteknir 600 mg/sólarhring skammtar) til 44% lækkunar á útsetningu fyrir deferasiroxi (90% CI: 37%-51%). Því getur samhliða notkun EXJADE og öflugra UGT örva (t.d. rifampicin, carbamazepin, fenytoin, fenobarbital, ritonavir) leitt til minni verkunar EXJADE. Fylgjast skal með sermispéttni ferritins hjá sjúklingunum á meðan lyfin eru notuð samhliða og þegar samhliða notkun er hætt, og skammtar EXJADE stilltir af ef þörf krefur.

Colestyramin dró marktækt úr útsetningu fyrir deferasiroxi í rannsókn á verkunarmáta sem gerð var til að ákvarða umfang þarma- og lifrarhringrásar (sjá kafla 5.2).

Milliverkun við midazolam og önnur lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4

Í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi samhliða notkun deferasirox dreifitaflna og midazolams (rannsóknarhvarfefni fyrir CYP3A4) til 17% lækkunar á útsetningu fyrir midazolami (90% CI: 8%-26%). Við klínískar aðstæður má vera að þessi áhrif séu meira áberandi. Því skal, vegna hugsanlegrar minnkunar á virkni, gæta varúðar þegar deferasirox er notað með efnum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. ciclosporini, simvastatini, getnaðarvörnum sem innihalda hormóna, bepridili og ergotamini).

Milliverkun við repaglinid og önnur lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C8

Í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jók samhliða notkun deferasirox, sem er vægur CYP2C8 hemill, (30 mg/kg/sólarhring sem dreifitöflur) og repaglinids, sem er CYP2C8 hvarfefni, gefið sem stakur 0,5 mg skammtur, flatarmál undir ferli (AUC) fyrir repaglinid 2,3-falt (90% CI [2,03-2,63]) og hámarksþéttni (C_{max}) 1,6-falt (90% CI [1,42-1,84]). Þar sem milliverkunin hefur ekki verið staðfest fyrir stærri skammta en 0,5 mg af repaglinidi, skal forðast samhliða notkun deferasirox og repaglinids. Ef nauðsynlegt virðist að nota lyfin samhliða, skal hafa náíð klínískt eftirlit og fylgjast vel með blóðsykri (sjá kafla 4.4). Ekki er hægt að útiloka milliverkun milli deferasirox og annarra hvarfefna CYP2C8, t.d. paclitaxel.

Milliverkun við teofyllin og önnur lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP1A2

Í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum olli samhliða notkun deferasirox, sem er CYP1A2 hemill, (endurteknir 30 mg/kg/sólarhring skammtar sem dreifitöflur) og CYP1A2 hvarfefnisins teofyllins (stakur 120 mg skammtur) aukningu á AUC fyrir teofyllin um 84% (90% CI: 73% til 95%). C_{max} fyrir stakan skammt varð ekki fyrir áhrifum, en búast má við aukningu á C_{max} fyrir teofyllin eftir langvarandi skömmtun. Því er ekki mælt með samhliða notkun deferasirox og teofyllins. Ef deferasirox og teofyllin eru notuð samhliða skal íhuga að hafa eftirlit með þéttni teofyllins og minnka skammta þess. Ekki er hægt að útiloka milliverkun milli deferasirox og annarra CYP1A2 hvarfefna. Sömu ráðleggingar og gilda fyrir teofyllin eiga við um efni sem umbrotna að mestu leyti fyrir tilstilli CYP1A2 og eru með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. clozapin, tizanidin).

Aðrar upplýsingar

Samhliða notkun deferasirox og sýrubindandi lyfja sem innihalda ál hefur ekki verið rannsökuð formlega. Þó svo að deferasirox hafi minni sækni í ál en járn, er ekki mælt með því að deferasirox kynni séu notað samhliða sýrubindandi lyfjum sem innihalda ál.

Samhliða notkun deferasirox og lyfja sem þekkt er að geti valdið sáramyndun, eins og bólgueyðandi gigtarlyfja (þar með talið asetýlsalisýlsýra í stórum skömmtum), barkstera og bisfosfonata til inntöku, getur aukið hættu á eiturvekunum á meltingarveg (sjá kafla 4.4). Samhliðanotkun deferasirox og segavarnarlyfja getur einnig aukið hættu á blæðingum í meltingarvegi. Nauðsynlegt er að viðhafa náíð klínískt eftirlit þegar deferasirox er notað með þessum lyfjum.

Samhliðanotkun deferasirox og busulfans leiddi til aukningar á útsetningu (AUC) fyrir busulfani, en verkunarháttur milliverkunarinnar er enn ekki þekktur. Ef hægt er skal leggja mat á lyfjahvörf (AUC, úthreinsun) prófskammts af busulfani til að hægt sé að gera breytingar á skömmtum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun deferasirox á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun í skömmtum sem hafa eiturvekanir á móðurina (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Til öryggis er mælt með því að EXJADE sé ekki notað á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

EXJADE getur dregið úr verkun getnaðarvarna sem innihalda hormóna (sjá kafla 4.5). Konum á barneignaraldri er ráðlagt að nota viðbótargetnaðarvörn eða aðra getnaðarvörn sem ekki inniheldur hormóna meðan á meðferð með EXJADE stendur.

Brjóstgjöf

Í dýrarannsókn kom í ljós að deferasirox skilst hratt og mikið út í móðurmjólk. Ekki varð vart áhrifa á afkvæmið. Ekki er þekkt hvort deferasirox skilst út í brjóstamjólk. Ekki er mælt með því að barn sé haft á brjósti á meðan EXJADE er notað.

Frjósemi

Engin gögn eru til um áhrif á frjósemi hjá mönnum. Hjá dýrum komu ekki fram neinar aukaverkanir á frjósemi karlkyns og kvenkyns dýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

EXJADE hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem finna fyrir sundli, sem er sjaldgæf aukaverkun, eiga að gæta varúðar við akstur og notkun véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanir sem greint var frá í langtímameðferð í klínískum rannsóknum sem gerðar voru með deferasirox dreifitöflum hjá fullorðnum og börnum voru meltingarfæratruflanir (aðallega ógleði, uppköst, niðurgangur eða kviðverkir) og húðútbrot. Oftar er greint frá niðurgangi hjá börnum á aldrinum 2 til 5 ára og hjá öldruðum. Þessar aukaverkanir eru skammtaháðar, yfirleitt vægar til í meðallagi slæmar, yfirleitt tímabundnar og hverfa, jafnvel þótt meðferð sé haldið áfram.

Í klínískum rannsóknum kom fram skammtaháð hækkun á sermisþéttni kreatíníns hjá um 36% sjúklinga þótt hún væri í flestum tilvikum innan eðlilegra marka. Lækkun á meðalkreatínínúthreinsun hefur komið fram hjá bæði börnum og fullorðnum með beta-dvergekornablóðleysi og járnofhleðslu á fyrsta ári meðferðar, en vísbendingar eru um að hún geti ekki lækkað enn frekar á næstu árum meðferðar. Greint hefur verið frá aukningu lifrartransamínasa. Mælt er með áætlun um öryggisefirlit hvað varðar mæligildi nýrna- og lifrarstarfsemi. Raskanir á heyrn (heyrnarskerðing) og sjón (ógegnisær augasteinn) eru sjaldgæfar og einnig eru árlegar rannsóknir ráðlagðar (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum í húð (SCARs), meðal annars Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplosi húðþekju og lyfjaútbrotum með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS) við notkun EXJADE (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir settar upp í töflu

Aukaverkanirnar eru flokkaðar hér á eftir, samkvæmt eftirfarandi venju: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Blóð og eitlar	
Tíðni ekki þekkt:	Blóðfrumnafæð ¹ , blóðflagnafæð ¹ , versnun blóðleysis ¹ , daufkyrningafæð ¹ .
Ónæmiskerfi	
Tíðni ekki þekkt:	Ofnæmisviðbrögð (þar með talið bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúgur) ¹ .
Efnaskipti og næring	
Tíðni ekki þekkt:	Efnaskiptablóðsýring ¹ .
Geðræn vandamál	
Sjaldgæfar:	Kvíði, svefntruflanir.
Taugakerfi	
Algengar:	Höfuðverkur.
Sjaldgæfar:	Sundl.
Augu	
Sjaldgæfar:	Drer, sjónudepilskvilli (maculopathy).
Mjög sjaldgæfar:	Sjóntaugarbólga.
Eyru og vöfundarhús	
Sjaldgæfar:	Heyrnarleysi.
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti	
Sjaldgæfar:	Verkur í barkakýli.
Meltingarfæri	
Algengar:	Niðurgangur, hægðatregða, uppköst, ógleði, kviðverkir, uppþemba, meltingartruflun.
Sjaldgæfar:	Blæðingar í meltingarvegi, magasár (þar með talið mörg sár), skeifugarnarsár, magabólga.
Mjög sjaldgæfar:	Vélindabólga.
Tíðni ekki þekkt:	Rof í meltingarvegi ¹ , bráð brisbólga ¹
Lifur og gall	
Algengar:	Hækkuð gildi transamínasa.
Sjaldgæfar:	Lifrabólga, gallsteinar.
Tíðni ekki þekkt:	Lifrabilun ^{1,2} .
Húð og undirhúð	
Algengar:	Útbrot, kláði.
Sjaldgæfar:	Breyting á húðlit.
Mjög sjaldgæfar:	Lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS)
Tíðni ekki þekkt:	Stevens-Johnson heilkenni ¹ , ofnæmisæðabólga ¹ , ofsakláði ¹ , regnbogaróðasótt (erythema multiforme) ¹ , hárlós ¹ , eitrunardreplos húðþekju ¹ .
Nýru og þvaggfæri	
Mjög algengar:	Aukið kreatínín í blóði.
Algengar:	Prótein í þvagi.
Sjaldgæfar:	Nýrnápíplukvilli ² (áunnið Fanconi heilkenni), sykur í þvagi.
Tíðni ekki þekkt:	Bráð nýrnabilun ^{1,2} , píplu- og millivefsnýrnabólga ¹ , nýrasteinkvilli ¹ , nýrnápípludrep ¹ .
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Sjaldgæfar:	Hiti, bjúgur, þreyta.

¹ Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu lyfsins. Þessar upplýsingar fengust með aukaverkanatilkyningum og þá er ekki alltaf mögulegt að áætla tíðni aukaverkananna eða orsakasamhengi við notkun lyfsins á áreiðanlegan hátt.

² Greint hefur verið frá alvarlegum tegundum sem tengjast breytingum á meðvitund í tengslum við heilakvilla vegna ofgnóttar ammoníaks í blóði.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint var frá gallsteinum og tengdum gallsjúkdómum hjá um 2% sjúklinganna. Greint var frá hækkun lifrartransamínasa sem aukaverkun hjá 2% sjúklinga. Hækkun transamínasa um meira en 10 föld efri mörk eðlilegra gilda, sem bendir til lifrabólgu, kom fyrir í sjaldgæfum tilvikum (0,3%). Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá lifrabílun, sem í sumum tilvikum hefur verið banvæn, hjá þeim sem fengið hafa deferasirox (sjá kafla 4.4). Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá efnaskiptablóðsýringu. Meirihluti þessara sjúklinga var með skerta nýrnastarfsemi, nýrnápíplukvilla (Fanconi heilkenni) eða niðurgang eða sjúkdóma þar sem sýru-basa ójafnvægi er þekktur fylgikvilli (sjá kafla 4.4). Fram komu tilvik alvarlegrar bráðrar brisbólgu án staðfests undirliggjandi gallsjúkdóms. Eins og við á um aðra meðferð sem klóbindur járn, var greint frá hátíðni heyrnarskerðingu og ógegnsæi augasteins (byrjandi drer) hjá sjúklingum í meðferð með deferasirox (sjá kafla 4.4), en þetta var sjaldgæft.

Kreatínínúthreinsun við járnafhleðslu vegna blóðgjafa

Í afturvirkri safngreiningu hjá 2.102 fullorðnum og börnum með beta-dvergekornablóðleysi og járnafhleðslu vegna blóðgjafa sem fengu meðferð með deferasirox dreifitöflum í tveimur slembuðum og fjórum opnum rannsóknum sem stóðu yfir í allt að fimm ár, minnkaði meðalúthreinsun kreatíníns um 13,2% hjá fullorðnum sjúklingum (95% CI: -14,4% til -12,1%; n=935) og 9,9% hjá börnum (95% CI: -11,1% til -8,6%; n=1.142) á fyrsta ári meðferðarinnar. Hjá 250 sjúklingum sem fylgt var eftir í allt að fimm ár kom engin frekari minnkun á meðalúthreinsun kreatíníns fram.

Klínísk rannsókn hjá sjúklingum með dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum

Í rannsókn sem stóð yfir í 1 ár hjá sjúklingum með dvergekornablóðleysi, sem ekki er háð blóðgjöfum, og járnafhleðslu (dreifitöflur í skammtinum 10 mg/kg/sólarhring), voru niðurgangur (9,1%), útbrot (9,1%) og ógleði (7,3%) algengustu aukaverkanirnar sem tengdust rannsóknarlyfinu. Greint var frá óeðlilegri sermispéttni kreatíníns hjá 5,5% sjúklinga og óeðlilegum gildum fyrir úthreinsun kreatíníns hjá 1,8% sjúklinga. Greint var frá hækkuðum gildum lifrartransamínasa umfram 2 falt upphafsgildi og 5 föld eðlileg efri mörk hjá 1,8% sjúklinga.

Börn

Í tveimur klínískum rannsóknum komu ekki fram áhrif á vöxt og kynþroska sjúklinga á barnsaldri sem fengu meðferð með deferasirox í allt að 5 ár (sjá kafla 4.4).

Oftar er greint frá niðurgangi hjá börnum á aldrinum 2 til 5 ára en hjá eldri sjúklingum.

Greint hefur verið frá nýrnápíplukvilla, einkum hjá börnum og unglíngum með beta-dvergekornablóðleysi sem eru á meðferð með deferasirox. Í tilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins hefur hátt hlutfall tilvika efnaskiptablóðsýringar komið fram hjá börnum í tengslum við Fanconi heilkenni.

Greint hefur verið frá bráðri brisbólgu, einkum hjá börnum og unglíngum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Snemmkomin einkenni bráðrar ofskömmunar eru áhrif á meltingarveg eins og kviðverkur, niðurgangur, ógleði og uppköst. Greint hefur verið frá áhrifum á lifur og nýru, þar með talið aukningu á lifrarendímum og kreatíníni, sem gengu til baka eftir að meðferð var hætt. Stakur 90 mg/kg skammtur sem gefinn var fyrir mistök olli Fanconi heilkenni sem gekk til baka eftir meðferð.

Ekkert sérstakt móteitur er til við deferasiroxi. Nota má hefðbundnar aðferðir við meðhöndlun ofskömmunar sem og einkennabundna meðferð, ef fyrir því eru lækisfræðilegar ástæður.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Járnbindiefni, ATC-flokkur: V03AC03.

Verkunarháttur

Deferasirox er klóbindandi lyf, virkt eftir inntöku, sem er mjög sértækt fyrir járn (III). Það er þrígildur bindill sem bindur járn með mikilli sækni, í hlutfallinu 2:1. Deferasirox stuðlar að útskilnaði járn, einkum í hægðum. Deferasirox hefur litla sækni í sink og kopar og veldur ekki viðvarandi lágri sermispéttni þessara málma.

Lyfhrif

Í efnaskiptarannsókn á járnjafnvægi hjá sjúklingum með dvergkornablóðleysi og járnafhleðslu, stuðlaði deferasirox í dagsskömmtumum 10, 20 og 40 mg/kg (sem dreifitöflur), að viðbótarútskilnaði sem var að meðaltali um 0,119, 0,329 og 0,445 mg Fe/kg líkamsþunga/dag, tilgreint í sömu röð.

Verkun og öryggi

Rannsóknir á verkun voru gerðar með EXJADE dreifitöflum (vísað í þær hér fyrir neðan sem „deferasirox“). Samanborið við deferasirox dreifitöflur er skammtur af deferasirox kynri 34% lægri en skammturinn af deferasirox dreifitöflunum, námundað að skammti í heilli töflu (sjá kafla 5.2).

Deferasirox hefur verið rannsakað hjá 411 fullorðnum (≥ 16 ára) og 292 börnum (á aldrinum 2 til <16 ára) með langvarandi járnafhleðslu vegna blóðgjafa. Af börnunum voru 52 á aldrinum 2 til 5 ára. Undirliggjandi ástæður fyrir blóðgjöfunum voru meðal annars beta-dvergkornablóðleysi, sigðkorna-blóðleysi og annað meðfætt eða áunnið blóðleysi (mergrangvaxtarheilkenni [myelodysplastic syndromes [MDS]], Diamond-Blackfan heilkenni, vanmyndunarblóðleysi og annað mjög sjaldgæft blóðleysi).

Dagleg meðferð með deferasirox dreifitöflum í skömmtumum 20 og 30 mg/kg í eitt ár hjá bæði fullorðnum og börnum með beta-dvergkornablóðleysi, sem fengu oft blóðgjafir, leiddi til minnkunar á mæligildum heildarjárn í líkamanum; magn járn í lifrinni minnkaði að meðaltali um um það bil -0,4 og -8,9 mg Fe/g lifrar (vigtun þurrkaðs vefjasýnis), tilgreint í sömu röð, og ferritin í sermi minnkaði að meðaltali um um það bil -36 og -926 $\mu\text{g/l}$, tilgreint í sömu röð. Við sömu skammta var hlutfall útskilnaðar járn: inntöku járn 1,02 (gefur til kynna óbreytt járnjafnvægi) og 1,67 (gefur til kynna aukið brotthvarf járn), tilgreint í sömu röð. Deferasirox leiddi til svipaðrar svörunar hjá sjúklingum með járnafhleðslu af völdum annars blóðleysis. Dagsskammtar sem nema 10 mg/kg (sem dreifitöflur) í eitt ár gætu komið í veg fyrir aukningu járn í lifur og hækkaða sermispéttni ferritins, auk þess að auka brotthvarf járn hjá sjúklingum sem fá sjaldan blóðgjafir eða gangast undir blóðskipti (exchange transfusions). Ferritin í sermi, sem metið var með mánaðarlegum mælingum, endurspegladi breytingar á járn magni í lifur, sem bendir til þess að nota meggi breytingar á ferritini í sermi til að meta svörun við meðferðinni. Takmörkuð klínísk gögn (29 sjúklingar með eðlilega hjartastarfsemi í upphafi) úr MRI rannsóknum benda til þess að meðferð með deferasirox 10-30 mg/kg/dag (sem dreifitöflur) í 1 ár geti einnig dregið úr járn magni í hjarta (MRI T2* jókst úr 18,3 í 23,0 millísekúndur, að meðaltali).

Helsta greiningin á lykilsamanburðarrannsókninni sem í tóku þátt 586 sjúklingar með beta-dvergkornablóðleysi og járnafhleðslu vegna blóðgjafa, sýndi ekki fram á að deferasirox dreifitöflur væru jafnvirkar (non inferior) og deferoxamin í greiningu á öllu sjúklingaþýðinu. Í *post-hoc* greiningu á rannsókninni virtist sem að í undirhópi sjúklinga, sem var með járnþéttni í lifur ≥ 7 mg Fe/g þurrvigt, og fékk meðferð með deferasirox dreifitöflum (20 og 30 mg/kg) eða deferoxamini (35 til ≥ 50 mg/kg) væri sýnt fram á að hvorugt lyfið hefði yfirburði á hitt. Hjá sjúklingum með járnþéttni í lifur <7 mg Fe/g þurrvigt, sem fengu meðferð með deferasirox dreifitöflum (5 og 10 mg/kg) eða deferoxamini (20 til 35 mg/kg), náðist hins vegar ekki að sýna fram á að lyfin væru jafngild vegna ójafnvægis í skömmtum milli þessara tveggja klóbinda. Þetta ójafnvægi kom til vegna þess að sjúklingum í meðferð með deferoxamini var leyft að halda áfram að nota sömu skammta og þeir

notuðu fyrir rannsóknina jafnvel þótt þeir hafi verið stærri en tilgreint var í rannsóknarlýsingunni. Fimmtíu og sex sjúklingar yngri en 6 ára tóku þátt í lykilrannsókninni og 28 þeirra fengu deferasirox dreifitöflur.

Samkvæmt forklínískum og klínískum rannsóknum virtist sem deferasirox dreifitöflur gætu verið eins virkar og deferoxamin þegar þær voru notaðar í skammtahlutfallinu 2:1 (þ.e. skammtur af deferasirox dreifitöflum sem er tölulega helmingi minni en skammtur deferoxamins). Fyrir deferasirox kyrni má íhuga skammtahlutfallið 3:1 (þ.e. skammtur af deferasirox kyrni sem er tölulega einn þriðji af deferoxamin skammtinum). Hins vegar var þessi skömmtun ekki metin framvirkt í klínískum rannsóknum.

Hjá sjúklingum með járnþétni í lifur ≥ 7 mg Fe/g þurrviggt og margskonar sjaldgæft blóðleysi eða sigðkornablóðleysi höfðu deferasirox dreifitöflur, í skömmtum allt að 20 og 30 mg/kg, þar að auki í för með sér minnkun járn í lifur og ferritins í sermi sem var sambærileg við þá lækun sem fékkst hjá sjúklingum með beta-dvergekornablóðleysi.

Gerð var slembuð samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 225 sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni (væg/miðlungsmikil-1 áhætta) og járnafhleðslu vegna blóðgjafa. Niðurstöður rannsóknarinnar benda til að deferasirox hafi jákvæð áhrif á lifun án meintilvika (event-free survival – samsettur endapunktur sem felur í sér meintilvik í hjarta eða lifur sem ekki voru banvæn) og sermiþétni ferritins. Öryggi var í samræmi við fyrri rannsóknir hjá fullorðnum sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni.

Í 5 ára áhorfsrannsókn þar sem 267 börn á aldrinum 2 til <6 ára (við skráningu í rannsóknina) með vefjajárnsútfellingar (haemosiderosis) vegna blóðgjafa fengu deferasirox var enginn klínískt mikilvægur munur á öryggi og þoli fyrir Exjade hjá börnum á aldrinum 2 til <6 ára samanborið við fullorðna og eldri börn, þar með talið aukning á kreatíníni í sermi um >33% og upp fyrir efri mörk eðlilegra gilda í ≥ 2 tilvikum í röð (3,1%) og aukning á alanínámínótransferasa (ALT) meira en 5 föld efri mörk eðlilegra gilda (4,3%). Greint var frá stökum tilvikum aukningar á ALT og aspartatamínótransferasa hjá 20% og 8,3%, tilgreint í sömu röð, hjá 145 sjúklingum sem luku rannsókninni.

Í rannsókn til að meta öryggi deferasirox filmuhúðaðra og dreifitaflna fengu 173 sjúklingar, bæði fullorðnir og börn, með dvergekornablóðleysi sem er háð blóðgjöfum eða mergrangvaxtarheilkenni meðferð í 24 vikur. Fram kom að öryggi filmuhúðaðra taflna og dreifitaflna var sambærilegt.

Gerð var opin, slembuð 1:1 rannsókn hjá 224 börnum á aldrinum 2 til <18 ára með blóðleysi sem er háð blóðgjöfum og járnafhleðslu til að leggja mat á meðferðarhaldni, verkun og öryggi deferasirox kyrnis samanborið við dreifitöflur. Meirihluti sjúklinganna (142, 63,4%) í rannsókninni var með svæsið beta-dvergekornablóðleysi (beta-thalassemia major), 108 (48,2%) sjúklingar höfðu ekki áður fengið meðferð til klóbindingar járn (miðgildi aldurs 2 ár, 92,6% voru á aldrinum 2 til <10 ára) og 116 (51,8%) höfðu áður fengið meðferð til klóbindingar járn (miðgildi aldurs 7,5 ár, 71,6% voru á aldrinum 2 til <10 ára) og af þeim höfðu 68,1% áður fengið deferasirox. Í frumgreiningu sem gerð var eftir 24 vikna meðferð hjá sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið meðferð til klóbindingar járn var meðferðarhaldni 84,26% hjá þeim sem fengu deferasirox dreifitöflur og 86,84% hjá þeim sem fengu deferasirox kyrni og ekki var tölfræðilega marktækur munur á milli hópanna. Ekki var heldur neinn tölfræðilega marktækur munur á meðalbreytingum frá upphafsgildi ferritins í sermi milli meðferðarhópanna (-171,52 $\mu\text{g/l}$ [95% CI: -517,40; 174,36] fyrir dreifitöflur og 4,84 $\mu\text{g/l}$ [95% CI: -333,58; 343,27] fyrir kyrni, munur milli meðaltala [kyrni – dreifitöflur] 176,36 $\mu\text{g/l}$ [95% CI: -129,00; 481,72], tvíhliða p-gildi = 0,25). Niðurstöður rannsóknarinnar voru að ekki væri munur á meðferðarhaldni og verkun milli hópanna sem fengu deferasirox kyrni og deferasirox dreifitöflur á mismunandi tímapunktum (24 og 48 vikur). Heilt yfir var öryggi sambærilegt fyrir kyrnið og dreifitöflurnar.

Hjá sjúklingum með dvergkornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum, og járnafhleðslu, var lagt mat á meðferð með deferasirox dreifitöflum í slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 1 ár. Í rannsókninni var borin saman verkun tveggja mismunandi meðferða með deferasirox dreifitöflum (upphafsskammtar 5 og 10 mg/kg/sólarhring, 55 sjúklingar í hvorum hóp) og samsvarandi lyfleysu (56 sjúklingar). Í rannsókninni tóku þátt 145 fullorðnir og 21 barn. Meginmæligildi verkunar var breytingin á þéttni járns í lifur frá upphafsgildi eftir 12 mánaða meðferð. Eitt af aukamæligildum verkunar var breytingin á sermisþéttni ferritins frá upphafsgildi og að síðasta fjórðungi. Meðferð með upphafsskammti af deferasirox dreifitöflum, 10 mg/kg/sólarhring, olli lækkun mæligilda fyrir heildarjármagn í líkamanum. Járnþéttni í lifur minnkaði að meðaltali um 3,80 mg Fe/g þurrvigt hjá sjúklingum sem fengu meðferð með deferasirox dreifitöflum (upphafsskammtur 10 mg/kg/sólarhring) og jókst um 0,38 mg Fe/g þurrvigt hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ($p < 0,001$). Sermisþéttni ferritins minnkaði um að meðaltali 222,0 $\mu\text{g/l}$ hjá sjúklingum á meðferð með deferasirox dreifitöflum (upphafsskammtur 10 mg/kg/sólarhring) og jókst um 115 $\mu\text{g/l}$ hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ($p < 0,001$).

5.2 Lyfjahvörf

EXJADE kynni hefur meira aðgengi en EXJADE dreifitöflur. Eftir að aðlagð hefur verið að styrkleika var kynnið (4 x 90 mg styrkleikinn) jafngilt EXJADE dreifitöflum (500 mg styrkleikanum) með tilliti til meðaltalsflatarmáls undir plasmáþéttiferli (AUC) við fastandi ástand. C_{max} jókst um 34% (90% CI: 27,9% - 40,3%); hinsvegar sýndi greining á klínískri útsetningu/svörun engin merki um klínískt mikilvæg áhrif slíkrar aukningar.

Frásog

Deferasirox (sem dreifitöflur) frásogast eftir inntöku og miðgildi tíma að þéttitoppi í plasma (t_{max}) er um það bil 1,5 til 4 klst. Heildaraðgengi (AUC) deferasirox (sem dreifitöflur) er um 70% samanborð við gjöf í bláæð. Nýting kynnisins hefur ekki verið ákvörðuð. Aðgengi deferasirox kynnis var 52% meira en dreifitaflna.

Rannsókn á áhrifum fæðu þar sem heilbrigðir sjálfboðaliðar fengu kynni þegar þeir voru fastandi og með fitusnaðri (fituinnihald = um það bil 30% af hitaeiningum) eða fituríkri (fituinnihald >50% af hitaeiningum) máltíð gaf til kynna að AUC og C_{max} minnkaði lítillega eftir fitusnaða máltíð (um 10% og 11%, tilgreint í sömu röð). Eftir fituríka máltíð jókst einungis AUC lítillega (um 18%). Þegar kynnið var gefið með eplamauki eða jógúrt hafði fæða engin áhrif.

Dreifing

Deferasirox er mikið (99%) bundið við plasmaprótein, nær eingöngu við albumin í sermi, og hefur lítið dreifingarrúmmál, eða um það bil 14 lítra hjá fullorðnum.

Umbrot

Helsta umbrotaleið deferasirox er glucuronsamtenging og síðan útskilnaður í galli. Líklegt er að glucuronhlutinn klofni frá í þörmunum og lyfið frásogist síðan að nýju (þarma-lifrar hringrás); í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, olli notkun colestyramins eftir stakan skammt af deferasiroxi 45% minnkun á útsetningu fyrir deferasiroxi (AUC).

Glucuronsamtenging deferasirox verður aðallega fyrir tilstilli UGT1A1 og í minna mæli fyrir tilstilli UGT1A3. CYP450-hvötuð (oxun) efnaskipti deferasirox virðast vera lítil í mönnum (um 8%). Þess varð ekki vart að hydroxyurea hefði nein hamlandi áhrif á umbrot deferasirox *in vitro*.

Brotthvarf

Útskilnaður deferasirox og umbrotsefna þess verður aðallega í hægðum (84% af skammtinum). Útskilnaður deferasirox og umbrotsefna þess um nýru er lítil (8% af skammtinum). Helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) var að meðaltali á bilinu 8-16 klst. Flutningspróteinin MRP2 og MXR (BCRP) koma við sögu í útskilnaði deferasirox í galli.

Línulegt/ólínulegt samband

Gildi C_{\max} og $AUC_{0-24 \text{ klst.}}$ fyrir deferasirox aukast því sem næst línulega með skammti þegar jafnvægi er náð. Við endurtekna skammta jókst útsetning með uppsöfnunarstuðlinum 1,3-2,3.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Heildarútsetning fyrir deferasiroxi hjá unglíngum (12 til ≤ 17 ára) og börnum (2 til < 12 ára) eftir staka og endurtekna skammta var minni en hjá fullorðnum sjúklingum. Hjá börnum yngri en 6 ára var útsetningin um 50% minni en hjá fullorðnum. Vegna þess að skömmun er einstaklingsbundin, í samræmi við svörun, er ekki gert ráð fyrir að þetta hafi klínískar afleiðingar.

Kyn

Brotthvarf deferasirox er lítið eitt minna (17,5%) hjá konum en hjá körlum. Vegna þess að skömmun er einstaklingsbundin, í samræmi við svörun, er ekki búist við að þetta hafi klínískar afleiðingar.

Aldraðir

Lýfjahlvörf deferasirox hafa ekki verið rannsökuð hjá öldruðum sjúklingum (65 ára og eldri).

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Lýfjahlvörf deferasirox hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hækkun lifrartransamínasa í allt að 5 föld efri mörk eðlilegra gilda, hafði ekki áhrif á lýfjahlvörf deferasirox.

Í klínískri rannsókn þar sem gefnir voru stakir 20 mg/kg skammtar af deferasirox dreifitöflum, jókst meðalútsetningin um 16% hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) og um 76% hjá einstaklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Meðaltal C_{\max} fyrir deferasirox hjá einstaklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi jókst um 22%. Útsetning jókst 2,8 falt hjá einum einstaklingi með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lýfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Helstu niðurstöðurnar voru eiturverkanir á nýru og ógegnsær augasteinn (drer). Svipaðar niðurstöður komu fram í nýfæddum og ungum dýrum. Talið er að eiturverkanir á nýru verði aðallega vegna járnskorts í dýrum sem ekki voru með járnöfhleðslu.

In vitro rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeftni voru neikvæðar (Ames próf, próf á litningaskemmdum) en deferasirox í banvænum skömmum olli myndun smákjarna *in vivo* í beinmerg, en ekki í lifur, hjá rottum sem ekki voru með járnöfhleðslu. Slík áhrif komu ekki fram í rottum sem voru með járnöfhleðslu. Deferasirox var ekki krabbameinsvaldandi þegar það var gefið rottum í 2 ára rannsókn og erfðabreyttum p53+/- arfblendnum (heterozygous) músum í 6 mánaða rannsókn.

Hugsanlegar eiturverkanir á æxlun voru metnar hjá rottum og kaninum. Deferasirox reyndist ekki valda fósturskemmdum, en olli aukinni tíðni afbrigðileika í beinagrind og fjölgun dauðra unga í rottugoti, við stóra skammta sem höfðu eiturverkanir á móðurina ef hún var ekki með járnöfhleðslu. Deferasirox hafði ekki önnur áhrif á frjósemi eða æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi
Krospovidon
Povidon
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða
Poloxamer

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Skammtapokar úr polyetylen terephthalat (PET)/ál/polyetylen (PE) þynnu.

Stakar pakkningar sem innihalda 30 skammtapoka.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

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

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. ágúst 2006

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. apríl 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

EXJADE 90 mg, 180 mg og 360 mg filmuhúðaðar töflur

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

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

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

EXJADE 90 mg, 180 mg og 360 mg kyrni í skammtapoka

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi skal upplýsa Lyfjastofnun Evrópu og CHMP um niðurstöður eftirlitsáætlunar í hverju aðildarlandi.

Áður en EXJADE er markaðssett í hverju aðildarlandi verða markaðsleyfishafinn og Lyfjastofnun að koma sér saman um innihald og framsetningu fræðsluefnisins, þar með talið samskiptamiðla, dreifingarfyrikomulag og aðra þætti fræðsluefnisins.

Fræðsluefninu er ætlað að upplýsa heilbrigðisstarfsmenn og sjúklinga til að hægt sé að lágmarka hættu á:

- að leiðbeiningum um skammta sé ekki fylgt, ásamt líffræðilegu eftirliti
- mistökum við lyfjagjöf vegna breytinga á milli EXJADE filmuhúðaðra taflna/kyrnis og samheitalyfja fyrir deferasirox dreifitöflur.

Hættan á mistökum við lyfjagjöf er vegna breytinga milli EXJADE filmuhúðaðra taflna/kyrnis og samheitalyfja fyrir deferasirox dreifitöflur sem eru markaðssett af mismunandi markaðsleyfishöfum og eins og við á eftir því hvort þessi lyfjaform eru markaðssett á sama tíma í hverju landi. Markaðsleyfishafi skal tryggja í hverju aðildarlandi fyrir sig þar sem EXJADE er sett á markað að öllum heilbrigðisstarfsmönnum og sjúklingum sem vænta má að ávísi, dreifi og noti EXJADE verði séð fyrir eftirfarandi fræðsluefni fyrir fánlegu lyfjaformin (EXJADE filmuhúðaðar töflur og EXJADE kyrni) fyrir allar ábendingar:

- Fræðsluefni fyrir lækna
- Upplýsingapakki fyrir sjúklinga

Að auki skal dreifa efninu reglulega, sérstaklega eftir verulegar öryggisbreytingar á lyfjaupplýsingunum sem réttlæta uppfærslu á fræðsluefninu.

Markaðsleyfishafi skal nota mismunandi ytri öskjur, þynnur og töflur fyrir lyfjaformin (filmuhúðaðar töflur og kyrni).

Fræðsluefnið fyrir lækna skal fela í sér eftirfarandi:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk (sem einnig fela í sér gátlista fyrir lækna)

Leiðbeiningarnar fyrir heilbrigðisstarfsmenn skulu fela í sér eftirfarandi lykilatriði eins og við á eftir því hvort lyfjaform deferasirox eru markaðssett á sama tíma í hverju landi:

- Lýsingu á fáanlegum lyfjaformum deferasirox (EXJADE filmuhúðaðar töflur og kyrni) innan Evrópusambandsins
 - Mismunandi skammta
 - Mismunandi skilyrði lyfjagjafar
- Töflu með breytingum á skömmtum fyrir EXJADE filmuhúðaðar töflur/kyrni og EXJADE dreifitöflur sem viðmið þegar verið er að skipta milli EXJADE filmuhúðaðra taflna/kyrnis og samheitalyfs fyrir deferasirox dreifitöflur
- Ráðlagða skammta og reglur fyrir upphaf meðferðar
- Nauðsyn þess að mæla sermisþéttni ferritins mánaðarlega.

- Upplýsingar um að deferasirox hækki sermisþéttni kreatíníns hjá sumum sjúklingum
 - Nauðsyn þess að mæla sermisþéttni kreatíníns:
 - Tvisvar sinnum áður en meðferð er hafin.
 - Vikulega fyrsta mánuðinn eftir að meðferð er hafin eða henni breytt.
 - Mánaðarlega eftir það.
 - Nauðsyn þess að minnka skammta um 10 mg/kg ef sermisþéttni kreatíníns hækkar:
 - Fullorðnir: >33% hærra en upphafsgildi og úthreinsun kreatíníns <neðri mörk eðlilegra gilda (90 ml/mín.).
 - Börn: annaðhvort >efri mörk eðlilegra gilda eða úthreinsun kreatíníns fer <neðri mörk eðlilegra gilda í tveimur mælingum í röð.
 - Nauðsyn þess að gera hlé á meðferðinni ef sermisþéttni kreatíníns eykst, eftir að skammtarnir hafa verið minnkaðir:
 - Fullorðnir og börn: helst >33% hærra en upphafsgildi eða útskilnaður kreatíníns <neðri mörk eðlilegra gilda (90 ml/mín.).
 - Nauðsyn þess að íhuga að taka vefjasýni úr nýrunum:
 - Þegar sermisþéttni kreatíníns eykst og ef annar afbrigðileiki kemur fram (t.d. próteinmiga, einkenni Fanconi heilkennis).
- Mikilvægi þess að mæla úthreinsun kreatíníns.
- Stutt yfirlit um aðferðir við að mæla úthreinsun kreatíníns.
- Að hækkun transamínasa í sermi geti komið fram hjá sjúklingum á meðferð með EXJADE
 - Nauðsyn þess að mæla lifrarstarfsemi áður en lyfinu er ávísað, síðan mánaðarlega eða oftár sé klínísk ábending til staðar.
 - Að ekki skuli ávísa lyfinu handa sjúklingum með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
 - Nauðsyn þess að gera hlé á meðferð ef fram kemur þrálát eða vaxandi aukning lifrarendsímá.
- Nauðsyn þess að framkvæma sjón- og heyrnarmælingar árlega.
- Nauðsyn leiðbeinandi töflu þar sem auðkenndar eru mælingar á sermisþéttni kreatíníns fyrir meðferð, úthreinsun kreatíníns, próteinmigu, lifrarendsímum, ferritini, t.d.:

Fyrir upphaf meðferðar	
Sermisþéttni kreatíníns á degi - X	Gildi 1
Sermisþéttni kreatíníns á degi - Y	Gildi 2

X og Y eru dagarnir (þarf að ákvarða) sem mælingar fyrir meðferð skulu framkvæmdar á.

- Varnaðarorð um hættu á of mikilli klóbindingu og nauðsyn þess að hafa náíð eftirlit með sermisþéttni ferritins og nýrna- og lifrarstarfsemi.
- Reglur varðandi aðlögun meðferðarskammta og hlé á meðferð þegar tilætlaðri sermisþéttni ferritins +/- þéttni járns í lifur er náð.
- Ráðleggingar varðandi meðferð við dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum:
 - Upplýsingar um að einungis sé lagt til að gefin sé ein meðferðarlota hjá sjúklingum með dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum
 - Varnaðarorð um nauðsyn þess að hafa náíð eftirlit með þéttni járns í lifur og sermisþéttni ferritins hjá börnum.
 - Varnaðarorð um að enn eru ekki þekktar afleiðingar langvarandi meðferðar á öryggi hjá börnum og nauðsyn þess að greina aukaverkanir.

Upplýsingapakinn fyrir sjúklinga skal fela í sér eftirfarandi:

- Fylgiseðil
- Leiðbeiningar fyrir sjúkling

Leiðbeiningar fyrir sjúklinga skulu fela í sér eftirfarandi lykilatriði:

- Upplýsingar um nauðsyn reglulegra mælinga á sermisþéttni kreatíníns, úthreinsun kreatíníns, próteinmigu, lifrarendímum og ferritíni, og hvenær þær skulu framkvæmdar.
- Upplýsingar um að íhugað skuli að taka vefjasýni úr nýrunum ef fram kemur marktækur afbrigðileiki í nýrum.
- Að til séu mismunandi lyfjaform til inntöku (þ.e. filmuhúðaðar töflur, kyрни og samheitalyf fyrir deferasirox dreifitöflur) og helsti munur á þessum lyfjaformum (t.d. mismunandi skammtar, mismunandi skilyrði við lyfjagjöf einkum með tilliti til fæðu)

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til að meta langtíma útsetningu og öryggi deferasirox dreifitaflna og filmuhúðaðra taflna skal markaðsleyfishafinn framkvæma áhorfsrannsókn á hópum barna, eldri en 10 ára, með dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum, sem ekki mega nota deferoxamin eða meðferð með deferoxamini er ófullnægjandi, samkvæmt rannsóknaráætlun sem samþykkt er af CHMP. Leggja skal rannsóknarskýrsluna fram fyrir.	Júlí 2025

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Exjade 90 mg filmuhúðaðar töflur

deferasirox

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 90 mg deferasirox.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

90 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/356/011	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/356/012	90 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Exjade 90 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Exjade 90 mg filmuhúðaðar töflur

deferasirox

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 90 mg deferasirox.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

FjölpaKKning: 300 (10 pakkningar sem hver inniheldur 30) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/356/013 300 (10 pakkningar sem hver inniheldur 30) filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Exjade 90 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
INNRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Exjade 90 mg filmuhúðaðar töflur

deferasirox

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 90 mg deferasirox.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkingu. Ekki má selja staka pakkingu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/356/013

300 (10 pakkningar sem hver inniheldur 30) filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Exjade 90 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Exjade 90 mg filmhúðaðar töflur
deferasirox

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Exjade 180 mg filmhúðaðar töflur

deferasirox

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 180 mg deferasirox.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðaðar töflur

30 filmhúðaðar töflur

90 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/356/014	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/356/015	90 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Exjade 180 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Exjade 180 mg filmhúðaðar töflur

deferasirox

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 180 mg deferasirox.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðaðar töflur

Fjölþakning: 300 (10 þakningar sem hver inniheldur 30) filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/356/016 300 (10 pakkningar sem hver inniheldur 30) filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Exjade 180 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
INNRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Exjade 180 mg filmuhúðaðar töflur
deferasirox

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 180 mg deferasirox.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkingu. Ekki má selja staka pakkingu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/356/016 300 (10 pakkningar sem hver inniheldur 30) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Exjade 180 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Exjade 180 mg filmhúðaðar töflur
deferasirox

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Exjade 360 mg filmhúðaðar töflur

deferasirox

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 360 mg deferasirox.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðaðar töflur

30 filmhúðaðar töflur

90 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/356/017	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/356/018	90 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Exjade 360 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Exjade 360 mg filmhúðaðar töflur
deferasirox

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 360 mg deferasirox.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðaðar töflur

Fjölþakning: 300 (10 þakningar sem hver inniheldur 30) filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/356/019

300 (10 pakkningar sem hver inniheldur 30) filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Exjade 360 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
INNRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Exjade 360 mg filmhúðaðar töflur
deferasirox

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 360 mg deferasirox.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðaðar töflur

30 filmhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkingu. Ekki má selja staka pakkingu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/356/019

300 (10 pakkningar sem hver inniheldur 30) filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Exjade 360 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Exjade 360 mg filmhúðaðar töflur
deferasirox

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Exjade 90 mg kyrni í skammtapoka
deferasirox

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 90 mg deferasirox.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Kyrni í skammtapoka

30 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/356/020 30 skammtapokar

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Exjade 90 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKAR

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Exjade 90 mg kyrni
deferasirox
Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

162 mg

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Exjade 180 mg kyrni í skammtapoka
deferasirox

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 180 mg deferasirox.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Kyrni í skammtapoka

30 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/06/356/021 30 skammtapokar

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Exjade 180 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKAR

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Exjade 180 mg kynni
deferasirox
Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

324 mg

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Exjade 360 mg kyrni í skammtapoka
deferasirox

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 360 mg deferasirox.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Kyrni í skammtapoka

30 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/356/022 30 skammtapokar

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Exjade 360 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKAR

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Exjade 360 mg kynni
deferasirox
Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

648 mg

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

EXJADE 90 mg filmuhúðaðar töflur
EXJADE 180 mg filmuhúðaðar töflur
EXJADE 360 mg filmuhúðaðar töflur
deferasirox

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota eða handa barninu þínu. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um EXJADE og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota EXJADE
3. Hvernig nota á EXJADE
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á EXJADE
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um EXJADE og við hverju það er notað

Hvað EXJADE er

EXJADE inniheldur virka efnið deferasirox. Það klóbindur járn og er notað til að fjarlægja umframjárn úr líkamanum (einnig kallað járnafhleðsla). Það fangar og fjarlægir umframjárn, sem síðan skilst svo aðallega út úr líkamanum í hægðum.

Við hverju EXJADE er notað

Endurteknar blóðgjafir geta verið nauðsynlegar sjúklingum með ýmsar tegundir blóðleysis (til dæmis dvergekornablóðleysi, sigðkornablóðleysi eða mergrangvaxtarheilkenni). Endurteknar blóðgjafir geta hins vegar valdið því að of mikið járn hleðst upp í líkamanum. Þetta gerist vegna þess að blóðið inniheldur járn og líkaminn getur ekki með náttúrulegum hætti losað sig við það umframjárn sem hann fær með blóðgjöfunum. Járn getur einnig hlaðist upp með tímanum hjá sjúklingum með dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum, einkum vegna aukins frásogs járns úr fæðunni sem er svörun líkamans við of fáum blóðfrumum. Með tímanum getur of mikið járn skaðað mikilvæg líffæri, t.d. lifrina og hjartað. Lyf sem *klóbinda járn* eru notuð til að fjarlægja umframjárnið og draga úr hættunni á því að það skaði líffærin.

EXJADE er notað til meðferðar við langvarandi járnafhleðslu vegna tíðra blóðgjafa hjá sjúklingum, 6 ára og eldri, með beta-dvergekornablóðleysi.

EXJADE er einnig notað til meðferðar við langvarandi járnafhleðslu þegar ekki má nota deferoxamin eða meðferð með því er ófullnægjandi hjá sjúklingum með alvarlegt beta-dvergekornablóðleysi ásamt járnafhleðslu vegna blóðgjafa sem ekki eru tíðar, hjá sjúklingum með aðrar tegundir blóðleysis og hjá börnum á aldrinum 2 til 5 ára.

EXJADE er einnig notað, þegar ekki má nota deferoxamin eða meðferð með því er ófullnægjandi, til meðferðar hjá sjúklingum, 10 ára og eldri, sem eru með járnafhleðslu sem tengist dvergkornablóðleysi, en eru ekki háðir blóðgjöfum.

2. Áður en byrjað er að nota EXJADE

Ekki má nota EXJADE

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir deferasiroxi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef þetta á við um þig, **skaltu ræða við lækinn áður en þú byrjar að nota EXJADE**. Ef þú heldur að þú sért með ofnæmi skaltu leita ráða hjá lækni.
- ef þú ert með í meðallagi alvarlegan eða alvarlegan nýrnasjúkdóm.
- ef þú notar einhver önnur lyf sem klóbinda járn.

Ekki er ráðlagt að nota EXJADE

- ef þú ert með langt gengið mergrangvaxtarheilkenni (myelodysplastic syndrome [MDS]; minnkuð myndun blóðfrumna í beinmergnum) eða ert með langt gengið krabbamein.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækningum eða lyfjafræðingi áður en EXJADE er notað:

- ef þú ert með nýrna- eða lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með hjartasjúkdóm vegna járnafhleðslu.
- ef þú tekur eftir marktækri minnkun á þvagmagni (einkenni nýrnasjúkdóms).
- ef þú færð veruleg útbrot, eða öndunarerfiðleika og svima eða þota, einkum í andliti og hálsi (einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða, sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- ef þú færð einhver af eftirtöldum einkennum samtímis: útbrot, rauða húð, blöðrumyndun á vörum, í augum eða munni, húðflögnun, háan hita, flensulík einkenni eða eitlastækkun (einkenni alvarlegra húðviðbragða, sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- ef þú færð samtímis einhver eftirtalinn einkenna, syfju, verki ofarlega í kviði hægra megin, gulnun eða aukna gulnun húðarinnar eða augnanna og dökkt þvag (einkenni lifrarsjúkdóms).
- ef þú átt í erfiðleikum með að hugsa, muna hluti eða leysa vandamál, átt erfiðara með að bregðast við eða halda athygli eða finnur fyrir mikilli syfju og orkuleysi (einkenni mikils magns af ammoníaki í blóðinu, sem getur tengst lifrar- eða nýrnasjúkdómi, sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- ef þú kastar upp blóði og/eða færð svartar hægðir.
- ef þú færð oft kviðverki, sérstaklega eftir að hafa borðað eða tekið EXJADE.
- ef þú færð oft brjóstsviða.
- ef blóðrannsóknir sýna að þú ert með fáar blóðflögur eða hvítar blóðfrumur.
- ef þú ert með þokusjón.
- ef þú ert með niðurgang eða uppköst.

Ef eitthvað af þessu á við um þig skaltu láta lækinn strax vita.

Eftirlit með EXJADE meðferðinni

Með reglulegu millibili meðan á meðferðinni stendur verða tekin blóð- og þvagsýni. Með þeim er haft eftirlit með járn magni í líkamanum (magni *ferritins* í blóði) til að fylgjast með því hve vel EXJADE verkar. Með sýnunum er einnig fylgst með nýrnastarfseminni (magni kreatíníns í blóði, hvort til staðar sé prótein í þvagini) og lifrarstarfseminni (magni transamínasa í blóði). Læknirinn getur þurft að láta taka vefjasýni úr nýrum ef grunur er um verulegar nýrnaskemmdir. Einnig getur verið að framkvæmdar verði MRI (magnetic resonance imaging) rannsóknir til að ákvarða járn magnið í lifrinni. Læknirinn hefur þessar rannsóknir til hliðsjónar þegar hann ákveður hvaða skammtur af EXJADE henti best og hann mun einnig nota þessar rannsóknir til að ákveða hvenær þú átt að hætta að nota EXJADE.

Í öryggisskyni verða sjón og heyrn mæld árlega meðan á meðferð stendur.

Notkun annarra lyfja samhliða EXJADE

Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á sérstaklega við um:

- önnur lyf sem klóbinda járn, sem ekki má nota samhliða EXJADE,
- sýrubindandi lyf (lyf við brjóstsviða) sem innihalda ál, sem ekki skal taka á sama tíma dagsins og EXJADE er tekið inn,
- ciclosporin (notað til að koma í veg fyrir að líkaminn hafni ígræddum líffærum eða við öðrum sjúkdómum, eins og iktsýki eða ofnæmishúðbólgu),
- simvastatin (notað til lækkunar kólesteróls),
- ákveðin verkjalyf eða bólgueyðandi lyf (t.d. asetýlsalisýlsýra, íbúprófen, barksterar),
- bisfosfonöt til inntöku (notuð við beinþynningu),
- blóðþynningarlyf (notuð til að fyrirbyggja eða meðhöndla blóðtappa),
- getnaðarvarnir sem innihalda hormóna,
- bepridil, ergotamin (notuð við hjartasjúkdómum og mígreni),
- repaglinid (notað við sykursýki),
- rifampicin (notað við berklum),
- fenytoin, fenobarbital, carbamazepin (notuð við flogaveiki),
- ritonavir (notað við HIV sýkingu),
- paclitaxel (notað við krabbameini),
- teofyllin (notað við öndunarfærasjúkdómum, svo sem astma),
- clozapin (notað við geðsjúkdómum svo sem geðklofa),
- tizanidin (notað til vöðvaslökunar),
- colestyramin (notað til að draga úr magni kólesteróls í blóði),
- busulfan (notað sem meðferð fyrir ígræðslu til að eyða upprunalega beinmergnum fyrir ígræðsluna),
- midazolam (notað til að draga úr kvíða og/eða erfiðleikum með svefn).

Nauðsynlegt getur verið að framkvæma viðbótarrannsóknir til að fylgjast með þéttni sumra þessara lyfja í blóði.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Nota má EXJADE handa þeim sem eru 65 ára eða eldri, í sömu skömmtum og ætlaðir eru fullorðnum. Aldraðir sjúklingar geta fengið meiri aukaverkanir (sérstaklega niðurgang) en yngri sjúklingar. Læknirinn á að fylgjast náið með þeim með tilliti til aukaverkana sem geta þarfnast breytinga á skömmtum.

Börn og unglíngar

Nota má EXJADE handa börnum og unglíngum 2 ára og eldri sem fá reglulegar blóðgjafir og handa börnum og unglíngum 10 ára og eldri sem ekki fá reglulegar blóðgjafir. Læknirinn breytir skammtinum eftir því sem sjúklingurinn vex.

EXJADE er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum yngri en 2 ára.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki er mælt með notkun EXJADE á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Ef þú notar hormónagetnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun, skaltu nota viðbótargetnaðarvörn eða aðra tegund getnaðarvarnar (t.d. smokk) því EXJADE getur dregið úr verkun hormónagetnaðarvarna.

Ekki er mælt með að barn sé haft á brjósti meðan á meðferð með EXJADE stendur.

Akstur og notkun véla

Þeir sem finna fyrir sundli eftir töku EXJADE, mega hvorki stunda akstur né nota tæki eða vélar fyrr en líðanin er aftur orðin eðlileg.

EXJADE inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á EXJADE

Læknir með reynslu af meðferð við járnafhleðslu vegna blóðgjafa mun hafa umsjón með meðferð með EXJADE.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið á að nota af EXJADE

Um alla sjúklinga gildir að skammtur EXJADE er háður líkamsþyngd. Læknirinn reiknar út þann skammt sem hentar hverjum og einum og veitir upplýsingar um hve margar töflur á að taka á hverjum degi.

- Venjulegur dagsskammtur af EXJADE filmuhúðuðum töflum í upphafi meðferðar hjá sjúklingum sem fá reglulegar blóðgjafir er 14 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar. Vera má að læknirinn ákveði stærra eða minni upphafsskammt, byggt á einstaklingsbundnum meðferðarþörfum.
- Venjulegur dagsskammtur af EXJADE filmuhúðuðum töflum í upphafi meðferðar hjá sjúklingum sem ekki fá reglulegar blóðgjafir er 7 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar.
- Vera má að læknirinn ákveði síðar meira stærra eða minni skammta, háð svörum við meðferðinni.
- Ráðlagður hámarksskammtur á sólarhring af EXJADE filmuhúðuðum töflum er:
 - 28 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar hjá sjúklingum sem fá reglulegar blóðgjafir,
 - 14 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki fá reglulegar blóðgjafir,
 - 7 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar hjá börnum og unglungum sem ekki fá reglulegar blóðgjafir.

Í sumum löndum getur deferasirox einnig verið fáanlegt sem dreifitöflur, frá öðrum framleiðendum. Ef þú ert að skipta úr meðferð með slíkum dreifitöflum yfir í EXJADE filmuhúðaðar töflur mun skammturinn breytast. Læknirinn mun reikna út skammtinn sem þú þarft og láta þig vita hversu margar filmuhúðaðar töflur þú átt að taka á hverjum degi.

Hvenær taka á EXJADE

- Taka á EXJADE einu sinni á dag, á hverjum degi, á svipuðum tíma dagsins með vatni.
- Taka á EXJADE filmuhúðaðar töflur annaðhvort á fastandi maga eða með léttu máltíð.

Með því að taka EXJADE inn á sama tíma á hverjum degi er einnig auðveldara að muna hvenær taka á töflurnar.

Handa sjúklingum sem ekki geta gleypst töflurnar í heilu lagi má mylja EXJADE filmuhúðuðu töflurnar og taka þær með því að dreifa öllum skammtinum í mjúkan mat, t.d. jógúrt eða eplamauk (maukuð epli). Neyta verður alls skammtsins strax. Ekki má ekki geyma hann til notkunar síðar.

Hve lengi á að nota EXJADE

Halda skal áfram að nota EXJADE á hverjum degi eins lengi og læknirinn segir til um. Um langtímameðferð er að ræða, sem getur hugsanlega varað mánuðum eða árum saman. Læknirinn mun reglulega fylgjast með ástandi þínu til að kanna hvort meðferðin skili tilætluðum árangri (sjá einnig kafla 2: „Eftirlit með EXJADE meðferðinni“).

Hafir þú einhverjar spurningar um það hversu lengi þú eigir að nota EXJADE, skaltu hafa samband við lækninn.

Ef notaður er stærri skammtur af EXJADE en mælt er fyrir um

Hafir þú tekið of stóran skammt af EXJADE, eða ef einhver annar tekur töflurnar inn fyrir slysi, skal strax hafa samband við lækni eða sjúkrahús til að fá frekari upplýsingar. Sýndu læknum umbúðir lyfsins. Tafarlaus læknismeðferð getur verið nauðsynleg. Þú getur fundið fyrir einkennum eins og kviðverk, niðurgangi, ógleði og uppköstum, sem og nýrna- eða lifrarkvillum sem geta verið alvarlegir.

Ef gleymist að nota EXJADE

Ef gleymist að taka einn skammt skal taka hann eins fljótt og eftir því er munað. Takið næsta skammt samkvæmt áætlun. Ekki á að tvöfalda skammt daginn eftir til að bæta upp töflu(r) sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota EXJADE

Hættið ekki að nota EXJADE nema lækni ríðleggji það. Sé hætt að nota lyfið fer umframjárnið ekki lengur úr líkamanum (sjá einnig kaflann „Hve lengi á að nota EXJADE“ hér að framan).

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi alvarlegar og hverfa yfirleitt eftir nokkurra daga eða nokkurra vikna meðferð.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og kallað á tafarlausu læknisaðstoð.

Þessar aukaverkanir eru sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) eða mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).

- Ef þú færð alvarleg útbrot eða öndunarerfiðleika og svima eða þrota, einkum í andliti og hálsi (einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða),
- Ef þú færð einhver af eftirtöldum einkennum samtímis: útbrot, rauða húð, blöðrumyndun á vörum, í augum eða munni, húðflögnun, háan hita, flensulík einkenni, eitlastækkun (einkenni alvarlegra húðviðbragða),
- Ef þú tekur eftir marktækri minnkun á þvagmagni (einkenni nýrnasjúkdóms),
- Ef þú færð samtímis einhver eftirtalinn einkenna, syfju, verki ofarlega í kviði hægra megin, gulnun eða aukna gulnun húðarinnar eða augnanna og dökkt þvag (einkenni lifrarsjúkdóms),
- Ef þú átt í erfiðleikum með að hugsa, muna hluti eða leysa vandamál, átt erfiðara með að bregðast við eða halda athygli eða finnur fyrir mikilli syfju og orkuleysi (einkenni mikils magns af ammoníaki í blóðinu, sem getur tengst lifrar- eða nýrnasjúkdómi,
- Ef þú kastar upp blóði og/eða færð svartar hægðir,
- Ef þú færð oft kviðverki, sérstaklega eftir að hafa borðað eða tekið EXJADE,
- Ef þú færð oft brjóstsviða,
- Ef þú tapar sjón að hluta,
- Ef þú færð verulegan verk í efri hluta kviðar (brísbólga),

skaltu hætta að taka lyfið og láta lækinn tafarlaust vita.

Sumar aukaverkanir gætu orðið alvarlegar.

Þessar aukaverkanir eru sjaldgæfar.

- Ef sjónin verður óskýr eða skýjuð,
- Ef heyrnin skerðist,

skaltu láta lækinn vita eins fljótt og hægt er.

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Breytingar í prófunum á nýrnastarfsemi.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Óþægindi frá meltingarvegi t.d. ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir, uppþemba, hægðatregða, meltingartruflun.
- Útbrot.
- Höfuðverkur.
- Breytingar á prófunum á lifrastarfsemi.
- Kláði.
- Breytingar á þvagprófum (prótein í þvagi).

Ef einhver þessara aukaverkana hefur mikil áhrif á þig, skaltu láta lækinn vita.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Sundl.
- Hiti.
- Særindi í hálsi.
- Þroti á hand- og fótleggjum.
- Breyttur húðlitur.
- Kviði.
- Svefntruflanir.
- Þreyta.

Ef einhver þessara aukaverkana hefur mikil áhrif á þig, skaltu láta lækinn vita.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

- Fækkun á fjölda frumna sem taka þátt í blóðstorknun (blóðflagnafæð), á fjölda rauðra blóðkorna (versnun blóðleysis), á fjölda hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð) eða á fjölda allra gerða blóðfrumna (blóðfrumnafæð).
- Hárlos.
- Nýrnasteinar.
- Lítil þvagmyndun.
- Rof í maga eða þarmavegg sem getur verið sársaukafullt og valdið ógleði.
- Verulegur verkur í efri hluta kviðar (brísbólga).
- Óeðlilegt magn af sýru í blóði.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á EXJADE

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Ekki má nota pakkningu sem er skemmd eða ber merki þess að átt hafi verið við hana.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

EXJADE inniheldur

Virka innihaldsefnið er deferasirox.

Hver EXJADE 90 mg filmuhúðuð tafla inniheldur deferasirox 90 mg.

Hver EXJADE 180 mg filmuhúðuð tafla inniheldur deferasirox 180 mg.

Hver EXJADE 360 mg filmuhúðuð tafla inniheldur deferasirox 360 mg.

Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi; krosповidon; povidon; magnesíumsterat; vatnsfrí kísilkvoða og poloxamer. Efnið sem notað er til að húða töfluna inniheldur hýprómellósu; títantvíoxíð (E171); macrogol (4000); talkúm; indigo carmine aluminum lake (E132).

Lýsing á útliti EXJADE og pakkningastærðir

EXJADE er fáanlegt sem filmuhúðaðar töflur. Filmuhúðuðu töflurnar eru sporöskjulaga og kúptar báðum megin.

- EXJADE 90 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósbláar og á þær er stimplað „90“ á aðra hliðina og „NVR“ á hina hliðina.
- EXJADE 180 mg filmuhúðaðar töflur eru millibláar og á þær er stimplað „180“ á aðra hliðina og „NVR“ á hina hliðina.
- EXJADE 360 mg filmuhúðaðar töflur eru dökkbláar og á þær er stimplað „360“ á aðra hliðina og „NVR“ á hina hliðina.

Hver þynnupakkning inniheldur 30 eða 90 filmuhúðaðar töflur. Fjölpakkningarnar innihalda 300 (10 pakkningar sem hver inniheldur 30) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða styrkleikar séu markaðssett.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited

Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

EXJADE 90 mg kyrni í skammtapoka
EXJADE 180 mg kyrni í skammtapoka
EXJADE 360 mg kyrni í skammtapoka
deferasirox

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota eða handa barninu þínu. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um EXJADE og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota EXJADE
3. Hvernig nota á EXJADE
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á EXJADE
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um EXJADE og við hverju það er notað

Hvað EXJADE er

EXJADE inniheldur virka efnið deferasirox. Það klóbindur járn og er notað til að fjarlægja umframjárn úr líkamanum (einnig kallað járnafhleðsla). Það fangar og fjarlægir umframjárn, sem síðan skilst svo aðallega út úr líkamanum í hægðum.

Við hverju EXJADE er notað

Endurteknar blóðgjafir geta verið nauðsynlegar sjúklingum með ýmsar tegundir blóðleysis (til dæmis dvergekornablóðleysi, sigðkornablóðleysi eða mergrangvaxtarheilkenni). Endurteknar blóðgjafir geta hins vegar valdið því að of mikið járn hleðst upp í líkamanum. Þetta gerist vegna þess að blóðið inniheldur járn og líkaminn getur ekki með náttúrulegum hætti losað sig við það umframjárn sem hann fær með blóðgjöfunum. Járn getur einnig hlaðist upp með tímanum hjá sjúklingum með dvergekornablóðleysi sem ekki er háð blóðgjöfum, einkum vegna aukins frásogs járns úr fæðunni sem er svörun líkamans við of fáum blóðfrumum. Með tímanum getur of mikið járn skaðað mikilvæg líffæri, t.d. lifrina og hjartað. Lyf sem *klóbinda járn* eru notuð til að fjarlægja umframjárnið og draga úr hættunni á því að það skaði líffærin.

EXJADE er notað til meðferðar við langvarandi járnafhleðslu vegna tíðra blóðgjafa hjá sjúklingum, 6 ára og eldri, með beta-dvergekornablóðleysi.

EXJADE er einnig notað til meðferðar við langvarandi járnafhleðslu þegar ekki má nota deferoxamin eða meðferð með því er ófullnægjandi hjá sjúklingum með alvarlegt beta-dvergekornablóðleysi ásamt járnafhleðslu vegna blóðgjafa sem ekki eru tíðar, hjá sjúklingum með aðrar tegundir blóðleysis og hjá börnum á aldrinum 2 til 5 ára.

EXJADE er einnig notað, þegar ekki má nota deferoxamin eða meðferð með því er ófullnægjandi, til meðferðar hjá sjúklingum, 10 ára og eldri, sem eru með járnafhleðslu sem tengist dvergkornablóðleysi, en eru ekki háðir blóðgjöfum.

2. Áður en byrjað er að nota EXJADE

Ekki má nota EXJADE

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir deferasiroxi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef þetta á við um þig, **skaltu ræða við lækinn áður en þú byrjar að nota EXJADE**. Ef þú heldur að þú sért með ofnæmi skaltu leita ráða hjá lækni.
- ef þú ert með í meðallagi alvarlegan eða alvarlegan nýrnasjúkdóm.
- ef þú notar einhver önnur lyf sem klóbinda járn.

Ekki er ráðlagt að nota EXJADE

- ef þú ert með langt gengið mergrangvaxtarheilkenni (myelodysplastic syndrome [MDS]; minnkuð myndun blóðfrumna í beinmergnum) eða ert með langt gengið krabbamein.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækningum eða lyfjafræðingi áður en EXJADE er notað:

- ef þú ert með nýrna- eða lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með hjartasjúkdóm vegna járnafhleðslu.
- ef þú tekur eftir marktækri minnkun á þvagnmagni (einkenni nýrnasjúkdóms).
- ef þú færð veruleg útbrot, eða öndunarerfiðleika og svima eða þrota, einkum í andliti og hálsi (einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða, sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- ef þú færð einhver af eftirtöldum einkennum samtímis: útbrot, rauða húð, blöðrumyndun á vörum, í augum eða munni, húðflögnun, háan hita, flensulík einkenni eða eitlastækkun (einkenni alvarlegra húðviðbragða, sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- ef þú færð samtímis einhver eftirtalinn einkenna, syfju, verki ofarlega í kviði hægra megin, gulnun eða aukna gulnun húðarinnar eða augnanna og dökkt þvag (einkenni lifrarsjúkdóms).
- ef þú átt í erfiðleikum með að hugsa, muna hluti eða leysa vandamál, átt erfiðara með að bregðast við eða halda athygli eða finnur fyrir mikilli syfju og orkuleysi (einkenni mikils magns af ammoníaki í blóðinu, sem getur tengst lifrar- eða nýrnasjúkdómi, sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- ef þú kastar upp blóði og/eða færð svartar hægðir.
- ef þú færð oft kviðverki, sérstaklega eftir að hafa borðað eða tekið EXJADE.
- ef þú færð oft brjóstsviða.
- ef blóðrannsóknir sýna að þú ert með fáar blóðflögur eða hvítar blóðfrumur.
- ef þú ert með þokusjón.
- ef þú ert með niðurgang eða uppköst.

Ef eitthvað af þessu á við um þig skaltu láta lækinn strax vita.

Eftirlit með EXJADE meðferðinni

Með reglulegu millibili meðan á meðferðinni stendur verða tekin blóð- og þvagsýni. Með þeim er haft eftirlit með járn magni í líkamanum (magni *ferritins* í blóði) til að fylgjast með því hve vel EXJADE verkar. Með sýnunum er einnig fylgst með nýrnastarfseminni (magni kreatíníns í blóði, hvort til staðar sé prótein í þvagini) og lifrarstarfseminni (magni transamínasa í blóði). Læknirinn getur þurft að láta taka vefjasýni úr nýrum ef grunur er um verulegar nýrnaskemmdir. Einnig getur verið að framkvæmdar verði MRI (magnetic resonance imaging) rannsóknir til að ákvarða járn magnið í lifrinni. Læknirinn hefur þessar rannsóknir til hliðsjónar þegar hann ákveður hvaða skammtur af EXJADE henti best og hann mun einnig nota þessar rannsóknir til að ákveða hvenær þú átt að hætta að nota EXJADE.

Í öryggisskyni verða sjón og heyrn mæld árlega meðan á meðferð stendur.

Notkun annarra lyfja samhliða EXJADE

Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á sérstaklega við um:

- önnur lyf sem klóbinda járn, sem ekki má nota samhliða EXJADE,
- sýrubindandi lyf (lyf við brjóstsviða) sem innihalda ál, sem ekki skal taka á sama tíma dagsins og EXJADE er tekið inn,
- ciclosporin (notað til að koma í veg fyrir að líkaminn hafni ígræddum líffærum eða við öðrum sjúkdómum, eins og iktsýki eða ofnæmishúðbólgu),
- simvastatin (notað til lækkunar kólesteróls),
- ákveðin verkjalyf eða bólgueyðandi lyf (t.d. asetýlsalisýlsýra, íbúprófen, barksterar),
- bisfosfonöt til inntöku (notuð við beinþynningu),
- blóðþynningarlyf (notuð til að fyrirbyggja eða meðhöndla blóðtappa),
- getnaðarvarnir sem innihalda hormóna,
- bepridil, ergotamin (notuð við hjartasjúkdómum og mígreni),
- repaglinid (notað við sykursýki),
- rifampicin (notað við berklum),
- fenytoin, fenobarbital, carbamazepin (notuð við flogaveiki),
- ritonavir (notað við HIV sýkingu),
- paclitaxel (notað við krabbameini),
- teofyllin (notað við öndunarfærasjúkdómum, svo sem astma),
- clozapin (notað við geðsjúkdómum svo sem geðklofa),
- tizanidin (notað til vöðvaslökunar),
- colestyramin (notað til að draga úr magni kólesteróls í blóði),
- busulfan (notað sem meðferð fyrir ígræðslu til að eyða upprunalega beinmergnum fyrir ígræðsluna),
- midazolam (notað til að draga úr kvíða og/eða erfiðleikum með svefn).

Nauðsynlegt getur verið að framkvæma viðbótarrannsóknir til að fylgjast með þéttni sumra þessara lyfja í blóði.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Nota má EXJADE handa þeim sem eru 65 ára eða eldri, í sömu skömmtum og ætlaðir eru fullorðnum. Aldraðir sjúklingar geta fengið meiri aukaverkanir (sérstaklega niðurgang) en yngri sjúklingar. Læknirinn á að fylgjast náið með þeim með tilliti til aukaverkana sem geta þarfnast breytinga á skömmtum.

Börn og unglíngar

Nota má EXJADE handa börnum og unglíngum 2 ára og eldri sem fá reglulegar blóðgjafir og handa börnum og unglíngum 10 ára og eldri sem ekki fá reglulegar blóðgjafir. Læknirinn breytir skammtinum eftir því sem sjúklingurinn vex.

EXJADE er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum yngri en 2 ára.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki er mælt með notkun EXJADE á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Ef þú notar hormónagetnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun, skaltu nota viðbótargetnaðarvörn eða aðra tegund getnaðarvarnar (t.d. smokk) því EXJADE getur dregið úr verkun hormónagetnaðarvarna.

Ekki er mælt með að barn sé haft á brjósti meðan á meðferð með EXJADE stendur.

Akstur og notkun véla

Þeir sem finna fyrir sundli eftir töku EXJADE, mega hvorki stunda akstur né nota tæki eða vélar fyrr en líðanin er aftur orðin eðlileg.

EXJADE inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverum skammtapoka, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á EXJADE

Læknir með reynslu af meðferð við járnafhleðslu vegna blóðgjafa mun hafa umsjón með meðferð með EXJADE.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið á að nota af EXJADE

Um alla sjúklinga gildir að skammtur EXJADE er háður líkamsþyngd. Læknirinn reiknar út þann skammt sem hentar hverjum og einum og veitir upplýsingar um hve marga skammtapoka á að taka á hverjum degi.

- Venjulegur dagsskammtur af EXJADE kynni í upphafi meðferðar hjá sjúklingum sem fá reglulegar blóðgjafir er 14 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar. Vera má að læknirinn ákveði stærri eða minni upphafsskammt, byggt á einstaklingsbundnum meðferðarþörfum.
- Venjulegur dagsskammtur af EXJADE kynni í upphafi meðferðar hjá sjúklingum sem ekki fá reglulegar blóðgjafir er 7 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar.
- Vera má að læknirinn ákveði síðar meir stærri eða minni skammta, háð svörum við meðferðinni.
- Ráðlagður hámarksskammtur á sólarhring af EXJADE kynni er:
 - 28 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar hjá sjúklingum sem fá reglulegar blóðgjafir,
 - 14 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki fá reglulegar blóðgjafir,
 - 7 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar hjá börnum og unglungum sem ekki fá reglulegar blóðgjafir.

Í sumum löndum getur deferasirox einnig verið fáanlegt sem dreifitöflur, frá öðrum framleiðendum. Ef þú ert að skipta úr meðferð með slíkum dreifitöflum yfir í EXJADE kynni mun skammturinn breytast. Læknirinn mun reikna út skammtinn sem þú þarft og láta þig vita hversu marga skammtapoka af kynni þú átt að taka á hverjum degi.

Hvenær taka á EXJADE

- Taka á EXJADE einu sinni á dag, á hverjum degi, á svipuðum tíma dagsins með vatni.
- Taka á EXJADE kynni annaðhvort á fastandi maga eða með léttu máltíð.

Með því að taka EXJADE inn á sama tíma á hverjum degi er einnig auðveldara að muna hvenær taka á lyfið.

Taka skal EXJADE kynnið með því að dreifa öllum skammtinum í mjúkan mat, t.d. jógúrt eða eplamauk (maukuð epli). Neyta verður alls skammtsins strax. Ekki má ekki geyma hann til notkunar síðar.

Hve lengi á að nota EXJADE

Halda skal áfram að nota EXJADE á hverjum degi eins lengi og læknirinn segir til um. Um langtíma meðferð er að ræða, sem getur hugsanlega varað mánuðum eða árum saman. Læknirinn mun reglulega fylgjast með ástandi þínu til að kanna hvort meðferðin skili tilætluðum árangri (sjá einnig kafla 2: „Eftirlit með EXJADE meðferðinni“).

Hafir þú einhverjar spurningar um það hversu lengi þú eigir að nota EXJADE, skaltu hafa samband við lækninn.

Ef notaður er stærri skammtur af EXJADE en mælt er fyrir um

Hafir þú tekið of stóran skammt af EXJADE, eða ef einhver annar tekur kynnið inn fyrir slysi, skal strax hafa samband við lækni eða sjúkrahús til að fá frekari upplýsingar. Sýndu læknum umbúðirnar utan af kynninu. Tafarlaus læknismeðferð getur verið nauðsynleg. Þú getur fundið fyrir einkennum eins og kviðverk, niðurgangi, ógleði og uppköstum, sem og nýrna- eða lifrarkvillum sem geta verið alvarlegir.

Ef gleymist að nota EXJADE

Ef gleymist að taka einn skammt skal taka hann eins fljótt og eftir því er munað. Takið næsta skammt samkvæmt áætlun. Ekki á að tvöfalda skammt daginn eftir til að bæta upp kynni sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota EXJADE

Hættið ekki að nota EXJADE nema lækniinn ráðleggi það. Sé hætt að nota lyfið fer umframjárnið ekki lengur úr líkamanum (sjá einnig kaflann „Hve lengi á að nota EXJADE“ hér að framan).

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi alvarlegar og hverfa yfirleitt eftir nokkurra daga eða nokkurra vikna meðferð.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og kallað á tafarlausa læknisaðstoð.

Þessar aukaverkanir eru sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) eða mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).

- Ef þú færð alvarleg útbrot eða öndunarerfiðleika og svima eða þrota, einkum í andliti og hálsi (einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða),
- Ef þú færð einhver af eftirtöldum einkennum samtímis: útbrot, rauða húð, blöðrumyndun á vörum, í augum eða munn, húðflögnun, háan hita, flensulík einkenni, eitlastækkun (einkenni alvarlegra húðviðbragða),
- Ef þú tekur eftir marktækri minnkun á þvagmagni (einkenni nýrnasjúkdóms),
- Ef þú færð samtímis einhver eftirtalinn einkenna, syfju, verki ofarlega í kviði hægra megin, gulnun eða aukna gulnun húðarinnar eða augnanna og dökkt þvag (einkenni lifrarsjúkdóms),
- Ef þú átt í erfiðleikum með að hugsa, muna hluti eða leysa vandamál, átt erfiðara með að bregðast við eða halda athygli eða finnur fyrir mikilli syfju og orkuleysi (einkenni mikils magns af ammoníaki í blóðinu, sem getur tengst lifrar- eða nýrnasjúkdómi),
- Ef þú kastar upp blóði og/eða færð svartar hægðir,
- Ef þú færð oft kviðverki, sérstaklega eftir að hafa borðað eða tekið EXJADE,
- Ef þú færð oft brjóstsviða,
- Ef þú tapar sjón að hluta,
- Ef þú færð verulegan verk í efri hluta kviðar (brísbólga),

skaltu hætta að taka lyfið og láta lækinn tafarlaust vita.

Sumar aukaverkanir gætu orðið alvarlegar.

Þessar aukaverkanir eru sjaldgæfar.

- Ef sjónin verður óskýr eða skýjuð,
- Ef heyrnin skerðist,

skaltu láta lækinn vita eins fljótt og hægt er.

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Breytingar í prófunum á nýrnastarfsemi.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Óþægindi frá meltingarvegi t.d. ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir, uppþemba, hægðatregða, meltingartruflun.
- Útbrot.
- Höfuðverkur.
- Breytingar á prófunum á lifrarástærðum.
- Kláði.
- Breytingar á þvagprófum (prótein í þvagi).

Ef einhver þessara aukaverkana hefur mikil áhrif á þig, skaltu láta lækinn vita.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Sundl.
- Hiti.
- Særindi í hálsi.
- Þroti á hand- og fótleggjum.
- Breyttur húðlitur.
- Kviði.
- Svefntruflanir.
- Þreyta.

Ef einhver þessara aukaverkana hefur mikil áhrif á þig, skaltu láta lækinn vita.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

- Fækkun á fjölda frumna sem taka þátt í blóðstorknun (blóðflagnafæð), á fjölda rauðra blóðkorna (versnun blóðleysis), á fjölda hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð) eða á fjölda allra gerða blóðfrumna (blóðfrumnafæð).
- Hárlos.
- Nýrnasteinar.
- Lítil þvagmyndun.
- Rof í maga eða þarmavegg sem getur verið sársaukafullt og valdið ógleði.
- Verulegur verkur í efri hluta kviðar (brísbólga).
- Óeðlilegt magn af sýru í blóði.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á EXJADE

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á skammtapokanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Ekki má nota pakkingu sem er skemmd eða ber merki þess að átt hafi verið við hana.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

EXJADE inniheldur

Virka innihaldsefnið er deferasirox.

- Hver skammtapoki af EXJADE 90 mg kyrni inniheldur deferasirox 90 mg.
- Hver skammtapoki af EXJADE 180 mg kyrni inniheldur deferasirox 180 mg.
- Hver skammtapoki af EXJADE 360 mg kyrni inniheldur deferasirox 360 mg.

Önnur innihaldsefni eru örkrystallaður sellulósi; krospovidon; povidon; magnesíumsterat; vatnsfrí kísilkvoða og poloxamer.

Lýsing á útliti EXJADE og pakkningastærðir

EXJADE kyrni er hvítt eða því sem næst hvítt kyrni í skammtapokum.

Hver pakkning inniheldur 30 skammtapoka.

Ekki er víst að allir styrkleikar séu markaðssettir.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>