

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

EXJADE 90 mg filmom obalené tablety
EXJADE 180 mg filmom obalené tablety
EXJADE 360 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

EXJADE 90 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 90 mg deferasiroxu.

EXJADE 180 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 180 mg deferasiroxu.

EXJADE 360 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 360 mg deferasiroxu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

EXJADE 90 mg filmom obalené tablety

Svetlomodré oválne bikonvexné filmom obalené tablety so skoseným okrajom a vyrazeným nápisom (NVR na jednej strane a 90 na druhej strane). Približné rozmery tabliet sú 10,7 mm x 4,2 mm.

EXJADE 180 mg filmom obalené tablety

Stredne modré oválne bikonvexné filmom obalené tablety so skoseným okrajom a vyrazeným nápisom (NVR na jednej strane a 180 na druhej strane). Približné rozmery tabliet sú 14 mm x 5,5 mm.

EXJADE 360 mg filmom obalené tablety

Tmavomodré oválne bikonvexné filmom obalené tablety so skoseným okrajom a vyrazeným nápisom (NVR na jednej strane a 360 na druhej strane). Približné rozmery tabliet sú 17 mm x 6,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

EXJADE je indikovaný na liečbu chronického preťaženia železom, spôsobeného častými krvnými transfúziami (≥ 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu) u pacientov s beta talasémiou major vo veku 6 rokov a viac.

EXJADE je tiež indikovaný na liečbu chronického preťaženia železom, spôsobeného krvnými transfúziami, keď liečba deferoxamínom je kontraindikovaná alebo nevhodná v nasledujúcich skupinách pacientov:

- u pediatrických pacientov s beta talasémiou major s preťažením železom, spôsobeným častými krvnými transfúziami (≥ 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu) vo veku 2 až 5 rokov,
- u dospelých a pediatrických pacientov s beta talasémiou major s preťažením železom, spôsobeným zriedkavými krvnými transfúziami (< 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu) vo veku 2 rokov a starších,
- u dospelých a pediatrických pacientov s inými druhmi anémií, vo veku 2 rokov a starších.

EXJADE je tiež indikovaný na liečbu chronického preťaženia železom, ktoré vyžaduje chelátovú liečbu, keď liečba deferoxamínom je kontraindikovaná alebo nevhodná u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií, vo veku 10 rokov a starších.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu EXJADE majú začať a viesť lekári skúsení v liečbe chronického preťaženia železom.

Dávkovanie

Preťaženie železom spôsobené transfúziami

Odporúča sa, aby sa liečba začala po transfúzii približne 20 jednotiek (približne 100 ml/kg) erytrocytového koncentrátu (ER) alebo vtedy, keď klinické sledovanie dokáže prítomnosť chronického preťaženia železom (napr. sérový feritín $> 1\,000$ $\mu\text{g/l}$). Dávky (v mg/kg) sa musia vypočítať a zaokrúhliť na najbližšiu silu celej tablety.

Cieľom chelátovej liečby železa je odstránenie množstva železa podávaného v transfúziách a, podľa potreby, zníženie jestvujúceho zaťaženia železom.

Počas chelatačnej liečby je potrebná opatrnosť, aby sa u všetkých pacientov minimalizovalo riziko nadmerného chelatačného účinku (pozri časť 4.4).

V EU sú lieky obsahujúce deferasirox dostupné ako filmom obalené tablety a dispergovateľné tablety a sú marketované pod rôznymi obchodnými názvami ako generické alternatívy k EXJADE. Vzhľadom na odlišný farmakokinetický profil je potrebná o 30 % nižšia dávka EXJADE filmom obalených tabliet v porovnaní s odporúčanou dávkou pre EXJADE dispergovateľné tablety (pozri časť 5.1).

Tabuľka 1 Odporúčané dávky pri preťažení železom transfúziami

	Filmom obalené tablety/granulát	Transfúzie	Sérový feritín
Začiatočná dávka	14 mg/kg/deň	Po 20 jednotkách (asi 100 ml/kg) ER	alebo >1,000 µg/l
Alternatívne začiatočné dávky	21 mg/kg/deň	>14 ml/kg/mesiac ER (približne >4 jednotky/mesiac pre dospelého)	
	7 mg/kg/deň	<7 ml/kg/mesiac ER (približne <2 jednotky/mesiac pre dospelého)	
Pacienti dobre zvládajú deferoxamínom	Tretina dávky deferoxamínu		
Monitoring			Mesačne
Cieľové rozpätie			500-1000 µg/l
Úprava dávky (každých 3-6 mesiacov)	Zvýšenie 3,5 - 7 mg/kg/deň Až do výšky 28 mg/kg/deň		>2500 µg/l
	Zníženie 3,5 - 7 mg/kg/deň U pacientov liečených dávkami >21 mg/kg/deň - Pri dosiahnutí cieľového rozpätia		≤2500 µg/l 500-1000 µg/l
Maximálna dávka	28 mg/kg/deň		
Zváženie prerušenia			<500 µg/l

Začiatočná dávka

Odporúčaná začiatočná denná dávka EXJADE filmom obalených tabliet je 14 mg/kg telesnej hmotnosti.

Začiatočná denná dávka 21 mg/kg EXJADE filmom obalených tabliet sa môže zvážiť u pacientov, ktorí potrebujú znížiť zvýšené hladiny železa v organizme a ktorí tiež dostávajú viac ako 14 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu (približne >4 jednotky/mesiac u dospelého).

Začiatočná denná dávka 7 mg/kg EXJADE filmom obalených tabliet sa môže zvážiť u pacientov, ktorí nepotrebujú znížiť hladiny železa v organizme a ktorí tiež dostávajú menej ako 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu (približne <2 jednotky/mesiac u dospelého). Odpoveď pacienta na liečbu sa musí monitorovať a zvýšenie dávky sa má zvážiť, ak sa nedosiahne dostatočná účinnosť (pozri časť 5.1).

U pacientov, ktorých stav je už dobre zvládnutý liečbou deferoxamínom, sa môže zvážiť začiatočná dávka filmom obalených tabliet EXJADE, ktorá je číselne rovná jednej tretine dávky deferoxamínu (napr. u pacienta, ktorý dostáva 40 mg/kg/deň deferoxamínu počas 5 dní v týždni (alebo ekvivalentné množstvo), možno zmeniť začiatočnú dennú dávku filmom obalených tabliet EXJADE na 14 mg/kg/deň). Keď je výsledná denná dávka nižšia ako 14 mg/kg telesnej hmotnosti, odpoveď pacienta na liečbu sa musí monitorovať a ak sa nedosiahne dostatočná účinnosť, je potrebné zvážiť zvýšenie dávky (pozri časť 5.1).

Úprava dávky

Odporúča sa monitorovať hladinu feritínu v sére každý mesiac a dávku EXJADE filmom obalených tabliet upraviť, ak je to potrebné, každých 3 až 6 mesiacov na základe zmeny hladiny feritínu v sére. Úpravy dávky možno robiť postupne o 3,5 až 7 mg/kg podľa individuálnej odpovede pacienta a cieľa liečby (zachovanie alebo zníženie zaťaženia železom). U pacientov, ktorých ochorenie nie je dostatočne zvládnuté dávkami 21 mg/kg (napr. hladiny feritínu v sére pretrvávajú nad 2 500 µg/l a časom nevykazujú klesajúcu tendenciu), možno zvážiť dávky do 28 mg/kg. Dostupnosť údajov o dlhodobej bezpečnosti a účinnosti z klinických štúdií vykonaných s dispergovateľnými tabletami EXJADE pri užívaní v dávkach vyšších ako 30 mg/kg je v súčasnosti obmedzená (264 pacientov sledovaných priemerne 1 rok po zvýšení dávky). Ak sa dávkami do 21 mg/kg (filmom obalené tablety s dávkou zodpovedajúcou 30 mg/kg dispergovateľných tabliet) dosiahne len veľmi nepodstatné zníženie hemosiderózy, ďalším zvýšením (najviac na 28 mg/kg) sa nemusí dosiahnuť uspokojivé zníženie a môžu sa zvážiť alternatívne možnosti liečby. Ak sa dávkami vyššími ako 21 mg/kg nedosiahne uspokojivé zníženie, v liečbe takýmito dávkami sa nemá pokračovať a kedykoľvek to je možné, majú sa zvážiť alternatívne možnosti liečby. Dávky vyššie ako 28 mg/kg sa neodporúčajú, pretože s dávkami nad touto hodnotou sú iba obmedzené skúsenosti (pozri časť 5.1).

U pacientov liečených dávkami vyššími ako 21 mg/kg sa má zvážiť postupné znižovanie dávky o 3,5 až 7 mg/kg, keď sa ochorenie zvládne (napr. hladiny feritínu v sére sú trvalo $\leq 2\,500$ µg/l a časom vykazujú klesajúcu tendenciu). U pacientov, ktorých hladina feritínu v sére dosiahla cieľovú hodnotu (obvykle medzi 500 a 1 000 µg/l), sa má zvážiť postupné znižovanie dávky o 3,5 až 7 mg/kg, aby sa hladiny feritínu v sére udržali v cieľovom rozmedzí a minimalizovalo sa riziko nadmerného chelatačného účinku. Ak hladina feritínu v sére trvale klesá pod 500 µg/l, má sa zvážiť prerušenie liečby (pozri časť 4.4).

Talasemické syndrómy nezávislé od transfúzií

Chelátová liečba sa má začať len pri preukázanom preťažení železom (koncentrácia železa v pečeni [LIC] ≥ 5 mg Fe/g sušiny [dry weight, dw] alebo feritín v sére trvale >800 µg/l). LIC je preferovaná metóda stanovenia preťaženia železom a má sa použiť vždy, keď je to možné. Počas chelátovej liečby je potrebná opatrnosť, aby sa u všetkých pacientov minimalizovalo riziko nadmerného chelatačného účinku (pozri časť 4.4).

V EU sú lieky obsahujúce deferasirox dostupné ako filmom obalené tablety a dispergovateľné tablety a sú marketované pod rôznymi obchodnými názvami ako generické alternatívy k EXJADE. Vzhľadom na odlišný farmakokinetický profil je potrebná o 30 % nižšia dávka EXJADE filmom obalených tabliet v porovnaní s odporúčanou dávkou pre EXJADE dispergovateľné tablety (pozri časť 5.1).

Tabuľka 2 Odporúčané dávky pri talasemických syndrómoch nezávislých od transfúzií

	Filmom obalené tablety/granulát	Koncentrácia železa v pečeni (LIC)*		Sérový feritín
Začiatková dávka	7 mg/kg/deň	≥ 5 mg Fe/g dw	alebo	>800 μ g/l
Monitoring				Mesačne
Úprava dávky (každých 3-6 mesiacov)	Zvýšenie 3,5 - 7 mg/kg/deň	≥ 7 mg Fe/g dw	alebo	>2000 μ g/l
	Zníženie 3,5 - 7 mg/kg/deň	< 7 mg Fe/g dw	alebo	≤ 2000 μ g/l
Maximálna dávka	14 mg/kg/deň u dospelých			
	7 mg/kg/deň u pediatrickej populácie	nestanovené	a	≤ 2000 μ g/l
	7 mg/kg/deň u dospelých aj pediatrickej populácie			
Prerušenie		< 3 mg Fe/g dw	alebo	< 300 μg/l
Opätovná liečba		Neodporúča sa		

*LIC je preferenčná metóda pre stanovenie preťaženia železom.

Začiatková dávka

Odporúčaná začiatková denná dávka filmom obalených tabliet EXJADE u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií je 7 mg/kg telesnej hmotnosti.

Úprava dávky

Feritín v sére sa odporúča stanoviť každý mesiac, aby sa posúdila odpoveď pacienta na liečbu a minimalizovalo sa riziko nadmerného chelatačného účinku (pozri časť 4.4). Po každých 3 až 6 mesiacoch liečby sa má zvážiť zvýšenie dávky o 3,5 až 7 mg/kg, ak pacientova LIC je ≥ 7 mg Fe/g dw, alebo ak feritín v sére je trvale > 2000 μ g/l a nemá tendenciu klesať a ak pacient liek dobre znáša. Dávky EXJADE filmom obalených tabliet vyššie ako 14 mg/kg sa neodporúčajú, pretože nie sú skúsenosti s dávkami nad touto hodnotou u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií.

V pediatrickej populácii aj dospelých pacientov, ktorým sa nestanovila LIC a feritín v sére je ≤ 2000 μ g/l, dávkovanie EXJADE filmom obalených tabliet nemá byť vyššie ako 7 mg/kg.

U pacientov, ktorým sa zvýšila dávka na > 7 mg/kg, sa odporúča zníženie dávky na 7 mg/kg alebo menej, keď LIC je < 7 mg Fe/g dw alebo feritín v sére je ≤ 2000 μ g/l.

Ukončenie liečby

Po dosiahnutí uspokojivej hladiny železa v organizme (LIC < 3 mg Fe/g dw alebo feritín v sére < 300 μ g/l) sa má liečba ukončiť. Nie sú dostupné údaje o opakovaní liečby u pacientov, u ktorých dôjde k opätovnej akumulácii železa po dosiahnutí uspokojivej hladiny železa v organizme, preto opakovanie liečby nemožno odporučiť.

Osobitné skupiny

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

Odporúčané dávkovanie u starších pacientov je rovnaké ako dávkovanie uvedené vyššie. Starší pacienti v klinických štúdiách mali výskyt nežiaducich reakcií vyšší ako mladší pacienti (najmä hnačky) a je potrebné ich dôsledne sledovať pre nežiaduce reakcie, ktoré si môžu vyžadovať úpravu dávky.

Pediatrická populácia

Preťaženie železom spôsobené transfúziami:

Odporúčané dávkovanie u pediatrických pacientov vo veku 2 až 17 rokov s preťažením železom spôsobeným krvnými transfúziami, je rovnaké ako u dospelých pacientov (pozri časť 4.2). Feritín v sére sa odporúča stanovovať každý mesiac, aby sa posúdila odpoveď pacienta na liečbu a minimalizovalo sa riziko nadmerného chelatačného účinku (pozri časť 4.4). U pediatrických pacientov sa pri výpočte dávky musí zohľadňovať zmena telesnej hmotnosti počas rastu.

U detí vo veku 2 až 5 rokov s preťažením železom spôsobeným krvnými transfúziami, je expozícia nižšia ako u dospelých (pozri časť 5.2). V tejto vekovej skupine preto môžu byť potrebné vyššie dávky, než aké sa vyžadujú u dospelých. Začiatková dávka však má byť rovnaká ako u dospelých a po nej má nasledovať individuálna titrácia.

Talasemické syndrómy nezávislé od transfúzií:

U pediatrických pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií dávkovanie EXJADE filmom obalených tabliet nemá byť vyššie ako 7 mg/kg. U týchto pacientov je dôležité dôslednejšie sledovať LIC a feritín v sére, aby sa zabránilo nadmernému chelatačnému účinku (pozri časť 4.4). Popri stanovení feritínu v sére každý mesiac sa má každé tri mesiace stanoviť LIC, keď feritín v sére je $\leq 800 \mu\text{g/l}$.

Deti od narodenia do 23 mesiacov:

Bezpečnosť a účinnosť EXJADE u detí vo veku od narodenia do 23 mesiacov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

EXJADE sa neskúšal u pacientov s poruchou funkcie obličiek a je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú odhadovaný klírens kreatinínu $< 60 \text{ ml/min}$ (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Použitie EXJADE sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) sa má dávka podstatne znížiť a potom postupne zvyšovať po hranicu 50 % odporúčanej dávky pre pacientov s normálnou funkciou pečene (pozri časti 4.4 a 5.2), pričom EXJADE sa u takýchto pacientov musí používať opatrne. Funkcia pečene sa má u všetkých pacientov skontrolovať pred liečbou, každé 2 týždne počas prvého mesiaca a potom každý mesiac (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Filmom obalené tablety sa majú prehltnúť celé s trochou vody. Pacientom, ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety celé, možno filmom obalené tablety rozdrviť a podať im celú dávku roztrúsenú do mäkkého jedla, napr. do jogurtu alebo jablčného pyré. Dávku treba ihneď a celú skonzumovať a neuchovávať na neskoršie užitie.

Filmom obalené tablety sa musia užívať raz denne, pokiaľ možno v ten istý čas každý deň a môžu sa užiť nalačno alebo s ľahkým jedlom (pozri časti 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Kombinácia s liečbou inými chelátormi železa, pretože bezpečnosť takýchto kombinácií sa nestanovila (pozri časť 4.5).

Pacienti s odhadovaným klírensom kreatinínu $< 60 \text{ ml/min}$.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Funkcia obličiek

Deferasirox sa skúšal len u pacientov, ktorí mali východiskovú hodnotu sérového kreatinínu v normálnom rozmedzí pre daný vek.

V klinických štúdiách sa zvýšenia sérového kreatinínu o >33 % pri ≥ 2 po sebe nasledujúcich stanoveniach, niekedy nad hornú hranicu normálneho rozmedzia, vyskytli u približne 36 % pacientov. Tieto zvýšenia záviseli od dávky. Asi dve tretiny pacientov, u ktorých stúpol sérový kreatinín, sa vrátili pod hladinu 33 % bez úpravy dávky. U zvyšnej tretiny zvýšenie sérového kreatinínu nereagovalo vždy na zníženie dávky alebo prerušenie liečby. V niektorých prípadoch sa po znížení dávky pozorovalo len stabilizovanie hodnôt sérového kreatinínu. Prípady akútneho zlyhania obličiek boli hlásené po použití deferasiroxu od jeho uvedenia na trh (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch po uvedení na trh zhoršenie funkcie obličiek viedlo ku zlyhaniu obličiek, ktoré si vyžiadalo dočasnú alebo trvalú dialýzu.

Príčiny zvýšenia sérového kreatinínu sa neobjasnili. Preto sa má venovať mimoriadna pozornosť monitorovaniu sérového kreatinínu u pacientov, ktorí súčasne dostávajú lieky tlmiace funkciu obličiek, a u pacientov, ktorí dostávajú vysoké dávky deferasiroxu a/alebo malý počet transfúzií (<7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu alebo <2 jednotky/mesiac u dospelého). Hoci sa nárast nežiaducich udalostí súvisiacich s obličkami v klinických štúdiách nepozoroval po zvýšení dávkovania dispergovateľných tabliet EXJADE na dávky vyššie ako 30 mg/kg, nemožno vylúčiť zväčšenie rizika nežiaducich udalostí súvisiacich s obličkami pri dávkach filmom obalených tabliet vyšších ako 21 mg/kg.

Odporúča sa stanoviť sérový kreatinín dvakrát pred začatím liečby. **Sérový kreatinín, klírens kreatinínu** (odhad podľa Cockcroftovho-Gaultovho alebo MDRD vzorca u dospelých a Schwartzovho vzorca u detí) a/alebo plazmatické hladiny cystatínu C **sa majú kontrolovať pred liečbou, každý týždeň v prvom mesiaci od začatia alebo úpravy liečby EXJADE (vrátane zmeny liekovej formy) a následne každý mesiac.** U pacientov s už existujúcimi ochoreniami obličiek a u pacientov, ktorí dostávajú lieky tlmiace funkciu obličiek, môže byť väčšie riziko komplikácií. Je potrebné postarať sa o udržanie dostatočnej hydratácie pacientov, u ktorých sa vyskytne hnačka alebo vracanie.

Po uvedení lieku na trh boli zaznamenané hlásenia o metabolickej acidóze vyskytujúcej sa počas liečby deferasiroxom. Väčšina z týchto pacientov mala poškodenie obličiek, renálnu tubulopatiu (Fanconiho syndróm) alebo hnačku alebo stavy, pri ktorých je porucha acidobázickej rovnováhy známou komplikáciou. Acidobázickú rovnováhu je u takýchto pacientov potrebné sledovať podľa klinickej potreby. U pacientov so vzniknutou metabolickou acidózou je potrebné zvážiť prerušenie liečby EXJADE.

U pacientov liečených deferasiroxom, najmä u detí, boli po uvedení na trh hlásené prípady ťažkej formy renálnej tubulopatie (ako je Fanconiho syndróm) a zlyhanie obličiek spojené so zmenami vedomia v kontexte hyperamonemickej encefalopatie. Odporúča sa vziať do úvahy hyperamonemicnú encefalopatiu a merať hladiny amoniaku u pacientov, u ktorých sa počas liečby EXJADE vyvinuli nevysvetliteľné zmeny v mentálnom stave.

Tabuľka 3 Úprava dávky a prerušenie liečby pri kontrole funkcie obličiek

	Sérový kreatinín		Klírens kreatinínu
Pred začatím liečby	dvakrát (2x)	a	raz (1x)
Kontraindikované			<60 ml/min
Monitoring			
- prvý mesiac po začatí liečby alebo úprave dávky (vrátane zmeny liekovej formy)	týždenne	a	týždenne
- následne	mesačne	a	mesačne
Zníženie dennej dávky o 7 mg/kg/deň (vo forme filmom obalených tabliet), <i>ak sa zaznamenajú nasledujúce parametre funkcie obličiek po dvoch po sebe nasledujúcich návštevách u lekára a nemožno ich pripísať inej príčine</i>			
Dospelí pacienti	>33 % nad priemerom pred liečbou	a	zníženie <LLN* (<90 ml/min)
Pediatrickí pacienti	> veku primeraná ULN**	a/alebo	zníženie <LLN* (<90 ml/min)
Po znížení dávky, prerušení liečby, ak			
Dospelí a pediatrickí pacienti	pretrváva > 33% nad priemerom pred liečbou	a/alebo	zníženie <LLN* (<90 ml/min)
*LLN: dolná hranica normálneho rozmedzia **ULN: horná hranica normálneho rozmedzia			

Liečba môže opätovne začať v závislosti od individuálneho klinického obrazu.

Zníženie dávky alebo prerušenie liečby možno zvážiť, ak sa vyskytnú abnormálne hladiny markerov renálnej tubulárnej funkcie a/alebo ak je to klinicky indikované:

- proteinúria (testy sa majú vykonať pred liečbou a potom každý mesiac)
- glykozúria u pacientov bez diabetu a nízke sérové hladiny draslíka, fosfátu, horčíka alebo urátu, fosfatúria, aminoacidúria (sledovanie podľa potreby).

Renálna tubulopatia sa zaznamenala najmä u detí a dospievajúcich s beta-talasémiou liečených EXJADE.

Ak sa napriek zníženiu dávky a prerušeniu liečby vyskytnú nasledovné nálezy, pacienti majú byť odporučení k nefrológovi a môžu sa zvážiť ďalšie špeciálne vyšetrenia (napr. biopsia obličiek):

- sérový kreatinín zostáva významne zvýšený a
- pretrváva abnormalita ďalšieho markera funkcie obličiek (napr. proteinúria, Fanconiho syndróm).

Funkcia pečene

U pacientov liečených deferasiroxom sa pozorovali zvýšené hodnoty testov funkcie pečene. Po uvedení na trh sa zaznamenali prípady zlyhania pečene, niekedy fatálne. U pacientov liečených deferasiroxom, najmä u detí, sa môžu vyskytnúť ťažké stavy spojené so zmenami vedomia v kontexte hyperamonemickej encefalopatie. Odporúča sa vziať do úvahy hyperamonemickú encefalopatiu a merať hladiny amoniaku u pacientov, u ktorých sa počas liečby EXJADE vyvinuli nevysvetliteľné zmeny v mentálnom stave. Je potrebné postarať sa o udržanie dostatočnej hydratácie pacientov, u ktorých sa vyskytli prípady deplécie objemu (ako je hnačka alebo vracanie), najmä u detí s akútnym ochorením. Väčšina hlásení zlyhania pečene sa týkala pacientov s významnými komorbiditami vrátane už prítomných chronických ochorení pečene (vrátane cirhózy pečene a hepatitídy C) a zlyhania viacerých orgánov. Úlohu deferasiroxu ako prispievajúceho alebo prítážujúceho faktora však nemožno vylúčiť (pozri časť 4.8).

Odporúča sa skontrolovať sérové aminotransferázy, bilirubín a alkalickú fosfatázu pred začatím liečby, každé 2 týždne počas prvého mesiaca a neskôr každý mesiac. Pri pretrvávajúcom a progredujúcom stúpaní hladín aminotransferáz v sére, ktoré nemožno pripísať iným príčinám, sa má užívanie EXJADE prerušiť. Po objasnení príčiny abnormalít testu funkcie pečene alebo po návrate k normálnym hladinám možno zvážiť opatrné opätovné začatie liečby s nižšou dávkou, po ktorom nasleduje postupné zvyšovanie dávky.

Použitie EXJADE sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 5.2).

Tabuľka 4 Súhrn odporúčaní pre monitorovanie bezpečnosti

Test	Frekvencia
Kreatinín v sére	Pred liečbou dvojmo. Počas prvého mesiaca liečby alebo po úprave dávky (vrátane zmeny liekovej formy) týždenne. Následne mesačne.
Klírens kreatinínu a/alebo cystatínu C v plazme	Pred liečbou. Počas prvého mesiaca liečby alebo po úprave dávky (vrátane zmeny liekovej formy) týždenne. Následne mesačne.
Proteinúria	Pred liečbou. Následne mesačne.
Iné ukazovatele funkcie obličkových tubulov (ako sú glykozúria u nediabetických pacientov a nízke hladiny draslíka, fosfátu, horčíka alebo urátu v sére, fosfatúria, aminoacidúria)	Podľa potreby.
Sérové aminotransferázy, bilirubín, alkalická fosfatáza	Pred liečbou. Počas prvého mesiaca liečby každý druhý týždeň. Následne mesačne.
Sluchové a zrakové vyšetrenia	Pred liečbou. Následne ročne.
Telesná hmotnosť, výška, sexuálny vývin	Pred liečbou. Ročne u pediatrických pacientov.

U pacientov s krátkou predpokladanou dĺžkou života (napr. s vysoko rizikovými myelodysplastickými syndrómami), zvlášť keď sprievodné ochorenia môžu zvýšiť riziko nežiaducich udalostí, prínos EXJADE môže byť obmedzený a môže byť menší ako riziká. Preto sa liečba EXJADE u týchto pacientov neodporúča.

U starších pacientov je potrebná opatrnosť pre vyšší výskyt nežiaducich reakcií (najmä hnačky).

Údaje u detí s talasémiou nezávislou od transfúzií sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.1). Vzhľadom na to sa má liečba EXJADE dôsledne sledovať, aby sa zistili jej nežiaduce reakcie a aby sa sledovala záťaž železom v pediatrickej populácii. U detí s talasémiou nezávislou od transfúzií a s ťažkým preťažením železom, si má byť lekár pred liečbou EXJADE navyše vedomý, že následky dlhodobej expozície u takýchto pacientov v súčasnosti nie sú známe.

Gastrointestinálne poruchy

U pacientov, ktorí dostávali deferasirox, vrátane detí a dospelých sa zaznamenala ulcerácia a krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu. U niektorých pacientov sa pozorovali mnohopočetné vredy (pozri časť 4.8). Zaznamenali sa prípady komplikácie vredov s digestívnou perforáciou. Tiež boli hlásené fatálne gastrointestinálne krvácania, najmä u starších pacientov, ktorí mali hematologické malignity a/alebo nízky počet trombocytov. Lekári a pacienti majú dávať pozor na prejavy a príznaky gastrointestinálnej ulcerácie a krvácania počas liečby EXJADE. V prípade gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania sa má EXJADE vysadiť a musia sa okamžite začať ďalšie vyšetrenia a liečba. Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí užívajú EXJADE v kombinácii s látkami, ktoré majú známy ulcerogénny potenciál, napr. NSAID, kortikosteroidy alebo perorálne bisfosfonáty, u pacientov, ktorí dostávajú antikoagulanciá a u pacientov s počtom trombocytov nižším ako $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/l$) (pozri časť 4.5).

Poruchy kože

Počas liečby EXJADE sa môže objaviť kožný exantém. Exantém vo väčšine prípadov spontánne vymizne. Keď je potrebné liečbu prerušiť, možno po vymiznutí exantému liečbu znova začať s nižšou dávkou, po ktorej nasleduje postupné zvyšovanie dávky. V závažných prípadoch možno opätovne začať liečbu v kombinácii s krátkym obdobím podávania perorálnych steroidov. Boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcie na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS), ktoré môžu ohrozovať život alebo byť fatálne. V prípade podozrenia na akúkoľvek SCAR sa má EXJADE okamžite vysadiť a nemá sa znova podať. V čase predpisania lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch závažných kožných reakcií a majú byť dôsledne sledovaní.

Reakcie z precitlivenosti

Prípady závažných reakcií z precitlivenosti (napr. anafylaxie a angioedému) boli hlásené u pacientov, ktorí dostávali deferasirox, pričom k nástupu reakcie došlo vo väčšine prípadov počas prvého mesiaca liečby (pozri časť 4.8). Ak sa takéto reakcie vyskytnú, EXJADE sa má vysadiť a má sa začať primeraná lekárska intervencia. Pre riziko anafylaktického šoku sa deferasirox nesmie znovu podať pacientom, ktorí mali reakciu z precitlivenosti (pozri časť 4.3).

Zrak a sluch

Boli hlásené poruchy sluchu (zhoršené počutie) a zraku (zákal očnej šošovky) (pozri časť 4.8). Pred začiatkom liečby a následne v pravidelných intervaloch (každých 12 mesiacov) sa odporúčajú testy sluchu a zraku (vrátane fundoskopie). Ak sa zaznamenajú poruchy počas liečby, možno zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby.

Poruchy krvi

Po uvedení na trh sa vyskytli hlásenia o leukopénii, trombocytopénii alebo pancytopénii (alebo zhoršení týchto cytopénií) a o zhoršení anémie u pacientov liečených deferasiroxom. Väčšina týchto pacientov už mala hematologické poruchy, ktoré sa často spájajú so zlyhaním kostnej drene. Nemožno však vylúčiť, že k nim prispieva alebo ich zhoršuje. Prerušenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých vznikne nevysvetlená cytopénia.

Ďalšie opatrenia

Hladinu feritínu v sére sa odporúča stanovovať každý mesiac, aby sa posúdila odpoveď pacienta na liečbu a aby sa zabránilo nadmernému chelatačnému účinku (pozri časť 4.2). Zníženie dávky alebo podrobnejšie monitorovanie funkcií obličiek a pečene a hladín sérového feritínu sa odporúča v čase liečby vysokými dávkami a keď sú hladiny sérového feritínu blízko cieľového rozmedzia. Ak feritín v sére trvale klesá pod 500 µg/l (pri preťažení železom spôsobenom transfúziami) alebo pod 300 µg/l (pri talasemických syndrómoch nezávislých od transfúzií), má sa zvážiť prerušenie liečby.

Výsledky stanovenia sérového kreatinínu, sérového feritínu a sérových aminotransferáz sa majú zaznamenávať a pravidelne sa má hodnotiť ich vývoj.

V dvoch klinických štúdiách u pediatrických pacientov liečených deferasiroxom počas až 5 rokov nebol ovplyvnený rast a pohlavný vývin (pozri časť 4.8). Ako všeobecné preventívne opatrenie pri liečbe pediatrických pacientov s preťažením železom spôsobeným transfúziami, sa však majú pred liečbou a v pravidelných intervaloch (každých 12 mesiacov) kontrolovať telesná hmotnosť, výška a pohlavný vývin.

Známa komplikácia závažného preťaženia železom, je porucha funkcie srdca. U pacientov so závažným preťažením železom, sa má počas dlhodobej liečby EXJADE kontrolovať funkcia srdca.

Pomocné látky:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľne množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bezpečnosť deferasiroxu v kombinácii s inými chelátormi železa sa nestanovila. Preto sa nesmie kombinovať s liečbou inými chelátormi železa (pozri časť 4.3).

Interakcie s jedlom

Maximálna plazmatická koncentrácia deferasiroxu vo forme filmom obalených tabliet sa zvyšovala (o 29 %), keď sa užíval spolu s jedlom s vysokým obsahom tukov. Filmom obalené tablety EXJADE sa musia užívať buď nalačno alebo s ľahkým jedlom, pokiaľ možno v ten istý čas každý deň (pozri časti 4.2 a 5.2).

Látky, ktoré môžu znížiť systémovú expozíciu EXJADE

Metabolizmus deferasiroxu závisí od enzýmov UGT. V štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi spôsobilo súbežné podanie deferasiroxu (jednorazová dávka 30 mg/kg vo forme dispergovateľnej tablety) a silného induktora UGT rifampicínu (opakované dávky 600 mg/deň) pokles expozície deferasiroxu o 44 % (90% IS: 37 % - 51 %). Preto súbežné použitie EXJADE so silnými induktormi UGT (napr. rifampicínom, karbamazepínom, fenytoínom, fenobarbitalom, ritonavírom) môže mať za následok zníženie účinnosti EXJADE. Počas kombinácie a po tejto kombinácii sa má monitorovať hladina feritínu v sére pacienta a ak je to potrebné, dávka EXJADE sa má upraviť.

Cholestyramín výrazne znížil expozíciu deferasiroxu v mechanistickej štúdiu na stanovenie rozsahu enterohepatálneho recyklovania (pozri časť 5.2).

Interakcia s midazolamom a inými látkami metabolizovanými prostredníctvom CYP3A4

V štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi spôsobilo súbežné podanie dispergovateľných tabliet deferasiroxu a midazolamu (testovacieho substrátu CYP3A4) zníženie expozície midazolamu o 17 % (90% IS: 8 % - 26 %). V podmienkach klinickej praxe môže byť tento účinok výraznejší. Vzhľadom na možný pokles účinnosti je preto potrebná opatrnosť, keď sa deferasirox kombinuje s látkami metabolizovanými prostredníctvom CYP3A4 (napr. cyklosporínom, simvastatínom, hormonálnymi kontraceptívami, bepridilom, ergotamínom).

Interakcia s repaglinidom a inými látkami metabolizovanými prostredníctvom CYP2C8

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi spôsobilo súbežné podanie deferasiroxi ako stredne silného inhibítora CYP2C8 (30 mg/kg denne vo forme dispergovateľnej tablety) s repaglinidom, substrátom CYP2C8, podaným ako jednorazová dávka 0,5 mg, približne 2,3-násobné zvýšenie AUC (90% IS [2,03-2,63]) a 1,6-násobné zvýšenie C_{max} repaglinidu (90% IS [1,42-1,84]). Pretože sa interakcia nezist'ovala pri vyšších dávkach ako 0,5 mg repaglinidu, je potrebné vyvarovať sa súbežného použitia deferasiroxi a repaglinidu. Ak sa táto kombinácia zdá nevyhnutná, je potrebné starostlivé klinické sledovanie a monitorovanie glukózy v krvi (pozri časť 4.4). Interakciu medzi deferasiroxom a inými substrátmi CYP2C8, ako je paklitaxel, nemožno vylúčiť.

Interakcia s teofylínom a inými látkami metabolizovanými prostredníctvom CYP1A2

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi súbežné podávanie deferasiroxi ako inhibítora CYP1A2 (opakovaná dávka 30 mg/kg/deň vo forme dispergovateľnej tablety) a substrátu CYP1A2 teofylínu (jednorazová dávka 120 mg) malo za následok zvýšenie AUC teofylínu o 84 % (90% IS: 73% až 95 %). C_{max} sa po jednorazovom podaní nezmenila, ale pri chronickom podávaní sa očakáva zvýšenie C_{max} teofylínu. Preto sa súbežné použitie deferasiroxi s teofylínom neodporúča. Ak sa deferasirox a teofylín podávajú súbežne, má sa zväziť monitorovanie koncentrácie teofylínu a zníženie dávky teofylínu. Interakciu medzi deferasiroxom a inými substrátmi CYP1A2 nemožno vylúčiť. Pre látky, ktoré sa metabolizujú prevažne prostredníctvom CYP1A2 a ktoré majú úzky terapeutický index (napr. klopazín, tizanidín), platia rovnaké odporúčania ako pre teofylín.

Ďalšie informácie

Súbežné podávanie deferasiroxi a antacid obsahujúcich hliník sa formálne nesledovalo. Hoci deferasirox má nižšiu afinitu k hliníku ako k železu, neodporúča sa užívať tablety deferasiroxi s antacidami obsahujúcimi hliník.

Súbežné podávanie deferasiroxi s látkami, ktoré majú známy ulcerogénny potenciál, napr. NSAID (vrátane kyseliny acetylsalicylovej vo vysokých dávkach), kortikosteroidmi alebo perorálnymi bisfosfonátmi, môže zvýšiť riziko gastrointestinálnych toxických účinkov (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie deferasiroxi s antikoagulanciami tiež môže zvýšiť riziko gastrointestinálneho krvácania. Keď sa deferasirox kombinuje s týmito látkami, vyžaduje sa dôsledné klinické sledovanie.

Súbežné podávanie deferasiroxi a busulfánu malo za následok zvýšenie expozície busulfánu (AUC), ale mechanizmus tejto interakcie nie je jasný. Ak je to možné, je potrebné vykonať hodnotenie farmakokinetiky (AUC, klírens) skúšobnej dávky busulfánu, aby sa dávka prispôbila.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku deferasiroxi. Štúdie na zvieratách preukázali určitú reprodukčnú toxicitu pri dávkach toxických pre matky (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Ako preventívne opatrenie sa odporúča užívať EXJADE počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

EXJADE môže znížiť účinnosť hormonálnych kontraceptív (pozri časť 4.5). Ženám v plodnom veku sa počas užívania EXJADE odporúča používať aj ďalšiu alebo alternatívnu metódu nehormonálnej antikoncepcie.

Dojčenie

V štúdiách na zvieratách sa zistilo, že deferasirox sa rýchlo a vo veľkej miere vylučuje do materského mlieka. Nepozoroval sa žiadny účinok na potomstvo. Nie je známe, či sa deferasirox vylučuje do ľudského mlieka. Dojčenie počas užívania EXJADE sa neodporúča.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitate u ľudí. U zvierat sa nezistili žiadne nežiaduce účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

EXJADE má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, u ktorých sa ako menej častá nežiaduca reakcia vyskytnú závraty, majú byť opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie reakcie hlásené počas chronickej liečby z klinických štúdií vykonaných s dispergovateľnými tabletami deferasiroxu u dospelých a pediatrických pacientov zahŕňajú gastrointestinálne poruchy (hlavne nauzea, vracanie, hnačka alebo bolesť brucha) a kožný exantém. Hnačka je hlásená častejšie u pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov a u starších pacientov. Tieto reakcie závisia od dávky, sú zväčša mierne až stredne silné, spravidla prechodné a zväčša vymiznú dokonca aj pri pokračujúcej liečbe.

Počas klinických štúdií sa približne u 36 % pacientov vyskytlo zvýšenie sérového kreatinínu závislé od dávky, hoci väčšina hodnôt zostala v normálnom rozmedzí. Pokles priemerného klírensu kreatinínu sa pozoroval u pediatrických aj dospelých pacientov s beta talasémiou a preťažením železom počas prvého roka liečby, ale sú dôkazy, že k ďalšiemu poklesu v nasledujúcich rokoch liečby nedochádza. Zaznamenalo sa zvýšenie pečeňových aminotransferáz. Odporúčajú sa časové plány monitorovania bezpečnosti pre obličkové a pečeňové parametre. Poruchy sluchu (zhoršenie počutia) a zraku (zákal šošovky) sú menej časté, a tiež sa odporúčajú každoročné vyšetrenia (pozri časť 4.4).

Pri použití EXJADE boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcie na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú zoradené podľa nasledujúcich kritérií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Neznáme:	Pancytopenia ¹ , trombocytopenia ¹ , zhoršená anémia ¹ , neutropénia ¹
Poruchy imunitného systému	
Neznáme:	Reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaktickej reakcie a angioedému) ¹
Poruchy metabolizmu a výživy	
Neznáme:	Metabolická acidóza ¹
Psychické poruchy	
Menej časté:	Úzkosť, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesť hlavy
Menej časté:	Závrat
Poruchy oka	
Menej časté:	Katarakta, makulopatia
Zriedkavé:	Optická neuritída
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté:	Hluchota
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté:	Laryngeálna bolesť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté:	Hnačka, zápcha, vracanie, nauzea, bolesť brucha, abdominálna distenzia, dyspepsia
Menej časté:	Gastrointestinálne krvácanie, vred žalúdka (vrátane mnohopočetných vredov), vred dvanástnika, gastritída
Zriedkavé:	Ezofagitída
Neznáme:	Gastrointestinálna perforácia ¹ , akútna pankreatitída ¹
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté:	Zvýšenie aminotransferáz
Menej časté:	Hepatitída, cholelitiáza
Neznáme:	Zlyhanie pečene ^{1, 2}
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté:	Exantém, svrbenie
Menej časté:	Porucha pigmentácie
Zriedkavé:	Reakcia na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS)
Neznáme:	Stevensov-Johnsonov syndróm ¹ , precitlivenosť, vaskulitída ¹ , urtikária ¹ , multiformný erytém ¹ , alopecia ¹ , toxická epidermálna nekrolýza (TEN) ¹
Poruchy obličiek a močových ciest	
Veľmi časté:	Zvýšenie kreatinínu v krvi
Časté:	Proteinúria
Menej časté:	Porucha obličkových tubulov ² (získaný Fanconiho syndróm), glykozúria
Neznáme:	Akútne zlyhanie obličiek ^{1, 2} , tubulointersticiálna nefritída ¹ , nefrolitiáza ¹ , renálna tubulárna nekróza ¹
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Menej časté:	Pyrexia, edém, únava

¹ Nežiaduce reakcie hlásené z praxe od uvedenia na trh. Sú získané zo spontánnych hlásení, pri ktorých nie je vždy možné spoľahlivo stanoviť frekvenciu alebo príčinný vzťah k expozícii lieku.

² Boli hlásené ťažké stavy spojené so zmenami vedomia v kontexte hyperamonemickej encefalopatie.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Žlčové kamene a s nimi súvisiace poruchy žlčových ciest boli hlásené asi u 2 % pacientov. Zvýšenie pečeňových aminotransferáz bolo hlásené ako nežiaduca reakcia na liek u 2 % pacientov. Zvýšenie aminotransferáz na viac ako 10-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia, naznačujúce hepatitídu, bolo menej časté (0,3 %). V rámci skúseností po uvedení na trh sa pri deferasiroxe zaznamenalo zlyhanie pečene, niekedy fatálne (pozri časť 4.4). Po uvedení lieku na trh boli zaznamenané hlásenia o metabolickej acidóze. Väčšina z týchto pacientov mala poškodenie obličiek, renálnu tubulopatiu (Fanconiho syndróm) alebo hnačku alebo stavy, pri ktorých je porucha acidobázickej rovnováhy známou komplikáciou (pozri časť 4.4). Pozorovali sa prípady závažnej akútnej pankreatitídy bez zdokumentovaného základného ochorenia žlčových ciest. Tak ako pri liečbe inými chelátormi železa, bola u pacientov liečených deferasiroxom menej často pozorovaná strata sluchu pri vysokých frekvenciách a zákaly očnej šošovky (začínajúce katarakty) (pozri časť 4.4).

Klírens kreatinínu pri preťažení železom spôsobenom transfúziami

V retrospektívnej metaanalýze údajov 2 102 dospelých a pediatrických pacientov s beta talasémiou s preťažením železom spôsobeným transfúziami, ktorí boli liečení dispergovateľnými tabletami deferasiroxu v dvoch randomizovaných a štyroch otvorených štúdiách trvajúcich až päť rokov, sa počas prvého roku liečby pozoroval priemerný pokles klírensu kreatinínu o 13,2 % u dospelých pacientov (95% IS: -14,4 % až -12,1 %; n=935) a o 9,9 % u pediatrických pacientov (95% IS: -11,1 % až -8,6 %; n=1 142). Ďalší pokles priemerných hodnôt klírensu kreatinínu sa nepozoroval u 250 pacientov, ktorí sa sledovali až do piatich rokov.

Klinická štúdia u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií

V štúdií trvajúcej 1 rok u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií a preťažením železom (dispergovateľné tablety v dávke 10 mg/kg/deň) boli hnačka (9,1 %), exantém (9,1 %) a nauzea (7,3%) najčastejšími nežiaducimi udalosťami súvisiacimi so skúšaným liekom. Abnormálne hodnoty kreatinínu v sére sa zaznamenali u 5,5 % a klírensu kreatinínu u 1,8 % pacientov. Zvýšenie pečeňových aminotransferáz na viac ako 2-násobok východiskovej hodnoty a 5-násobok hornej hranice normálnych hodnôt sa zaznamenalo u 1,8 % pacientov.

Pediatrická populácia

V dvoch klinických štúdiách u pediatrických pacientov liečených deferasiroxom počas až 5 rokov nebol ovplyvnený rast a pohlavný vývin (pozri časť 4.4).

Hnačka je hlásená častejšie u pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov, ako u starších pacientov.

Obličková tubulopatia sa zaznamenala hlavne u detí a dospievajúcich s beta talasémiou liečených deferasiroxom. V hláseniach po uvedení lieku na trh sa vyskytla veľká časť prípadov metabolickej acidózy u detí v spojitosti s Fanconiho syndrómom.

Bola hlásená akútna pankreatitída, obzvlášť u detí a dospievajúcich.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedeného v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Včasné prejavy akútneho predávkovania sú tráviace problémy ako bolesť brucha, hnačka, nevoľnosť a vracanie. Boli hlásené i poruchy obličiek a pečene vrátane prípadov zvýšených pečeňových enzýmov a kreatinínu, ktoré sa znormalizovali po ukončení liečby. Jednorazovo chybné podaná dávka 90 mg/kg deferasiroxu viedla k Fanconiho syndrómu, ktorý ustúpil po liečbe.

Špecifické antidótum pre deferasirox neexistuje. Môžu byť indikované štandardné postupy liečby predávkovania, ako aj symptomatická liečba, podľa toho, ako je to z lekárskeho hľadiska vhodné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky tvoriace cheláty so železom, ATC kód: V03AC03

Mechanizmus účinku

Deferasirox je perorálne účinný chelátor, ktorý je vysoko selektívny pre železo (III). Je to trojdonorový ligand, ktorý viaže železo s vysokou afinitou v pomere 2:1. Deferasirox podporuje vylučovanie železa, primárne stolicou. Deferasirox má nízku afinitu k zinku a medi, a preto nevyvoláva trvalý pokles hladín týchto kovov v sére.

Farmakodynamické účinky

V metabolickej štúdií bilancie železa u dospelých pacientov s preťažením železom pri talasémii, deferasirox v denných dávkach 10, 20 a 40 mg/kg (vo forme dispergovateľných tabliet), vyvolával v priemere čisté vylučovanie 0,119, 0,329 a 0,445 mg Fe/kg telesnej hmotnosti/deň.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdie klinickej účinnosti sa vykonali s EXJADE vo forme dispergovateľných tabliet (nižšie uvedené ako deferasirox). V porovnaní s deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet je dávka deferasiroxu vo filmom obalených tabletoch o 30% nižšia ako dávka deferasiroxu v dispergovateľných tabletoch, zaokrúhlene na najbližšiu celú tabletu (pozri časť 5.2).

Deferasirox sa skúšal u 411 dospelých (vek ≥ 16 rokov) a 292 pediatrických pacientov (vo veku 2 až <16 rokov) s chronickým preťažením železom spôsobeným krvnými transfúziami. Z pediatrických pacientov 52 bolo vo veku 2 až 5 rokov. Základné ochorenia vyžadujúce transfúzie zahŕňali beta talasémiu, kosáčikovitú anémiu a iné vrodené a získané anémie (myelodysplastické syndrómy [MDS], Diamondov-Blackfanov syndróm, aplastickú anémiu a iné veľmi zriedkavé anémie).

Denná liečba deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet dávkami 20 a 30 mg/kg počas jedného roka u dospelých a pediatrických pacientov s beta talasémiou, ktorí často dostávali transfúzie, viedla k zníženiu indikátorov celkového obsahu železa v organizme; koncentrácia železa v pečeni sa znížila v priemere o približne -0,4 a -8,9 mg Fe/g pečene (hmotnosť sušiny získanej biopsiou (dw, dry weight)) a sérový feritín sa znížil v priemere o približne -36 a -926 $\mu\text{g/l}$. Pri rovnakých dávkach bol pomer vylučovania železa: príjmu železa 1,02 (udávaná čistá bilancia železa) a 1,67 (udávaná čistá hodnota eliminácie železa). Deferasirox vyvolal podobnú odpoveď u pacientov s preťažením železom pri iných anémiách. Denné dávky 10 mg/kg (vo forme dispergovateľných tabliet) počas jedného roka by mohli udržať hladinu železa v pečeni a sérového feritínu a indukovať vyrovnanú bilanciu železa u pacientov, ktorí dostávajú občasné transfúzie alebo výmenné transfúzie. Sérový feritín hodnotený pri každej mesačnej kontrole odrážal zmeny koncentrácie železa v pečeni, čo naznačuje, že zmeny hodnôt sérového feritínu sa dajú použiť na sledovanie odpovede na liečbu. Obmedzené klinické údaje (29 pacientov s normálnou východiskovou funkciou srdca) pri použití NMR ukazujú, že liečba deferasiroxom v dávke 10-30 mg/kg/deň (vo forme dispergovateľných tabliet) počas 1 roka tiež môže znížiť hladinu železa v srdci (v priemere sa NMR T2* zvýšil z 18,3 na 23,0 milisekúnd).

Základná analýza pilotnej porovnávacej klinickej štúdie s 586 pacientmi s beta talasémiou a preťažením železom spôsobeným transfúziami, nepreukázala noninferioritu dispergovateľných tabliet deferasiroxu oproti deferoxamínu pri analýze celej populácie pacientov. Z následnej analýzy tejto klinickej štúdie vyplynulo, že v podskupine pacientov s koncentráciou železa v pečeni ≥ 7 mg Fe/g dw, ktorí boli liečení dispergovateľnými tabletami deferasiroxu (20 a 30 mg/kg) alebo deferoxamínom (35 až ≥ 50 mg/kg), sa dosiahli kritériá noninferiority. Avšak u pacientov s koncentráciou železa v pečeni <7 mg Fe/g dw, ktorí boli liečení dispergovateľnými tabletami deferasiroxu (5 a 10 mg/kg) alebo deferoxamínom (20 až 35 mg/kg), sa noninferiorita nestanovila pre nepomer v dávkovaní oboch chelátorov. Tento nepomer vznikol, pretože pacienti liečení deferoxamínom smeli zostať na svojej dávke používanej pred klinickou štúdiou, aj keď bola vyššia ako dávka určená protokolom. Na tejto pilotnej klinickej štúdií sa zúčastnilo 56 pacientov mladších ako 6 rokov, z ktorých 28 dostávalo dispergovateľné tablety deferasiroxu.

Z predklinických a klinických štúdií vyplynulo, že deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet môže byť rovnako aktívny ako deferoxamín, keď sa používa v pomere dávok 2:1 (t.j. dávka dispergovateľnej tablety deferasiroxu je číselne rovná polovici dávky deferoxamínu). Pre deferasirox vo forme filmom obalených tabliet možno stanoviť pomer dávok 3:1 (t.j. dávka filmom obalenej tablety deferasiroxu je číselne rovná jednej tretine dávky deferoxamínu). Toto odporúčanie pre dávkovanie sa však prospektívne nehodnotilo v klinických štúdiách.

Okrem toho u pacientov s rôznymi zriedkavými anémiami alebo kosáčikovitou anémiou, ktorí mali koncentráciu železa v pečeni ≥ 7 mg Fe/g dw, vyvolal deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet v dávke do 20 a 30 mg/kg zníženie koncentrácie železa v pečeni a sérového feritínu porovnateľné s tým, ktoré sa dosiahlo u pacientov s beta talasémiou.

Placebom kontrolovaná randomizovaná štúdia sa uskutočnila u 225 pacientov s MDS (nízke/int.1-riziko) a preťažením železom spôsobeným transfúziami. Výsledky tejto štúdie naznačujú, že existuje pozitívny vplyv deferasiroxu na prežitie bez udalosti (EFS event-free survival, kompozitný primárny cieľ zahrňujúci nefatálne srdcové alebo hepatálne udalosti) a na hladiny sérového feritínu. Bezpečnostný profil bol konzistentný s predchádzajúcimi štúdiami u dospelých pacientov s MDS.

Počas 5-ročnej observačnej štúdie, v ktorej 267 detí vo veku 2 až <6 rokov (pri zaradení) s transfúznou hemosiderózou dostávalo deferasirox, neboli klinicky významné rozdiely v profile bezpečnosti a znášanlivosti Exjade u pediatrických pacientov vo veku 2 až <6 rokov v porovnaní s celkovou populáciou dospelých a staršou pediatrickou populáciou, vrátane zvýšenia sérového kreatinínu o >33% a nad hornú hranicu normálneho rozmedzia pri ≥ 2 po sebe nasledujúcich stanoveniach (3,1%), a zvýšenia alanínaminotransferázy (ALT) na viac ako 5-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (4,3%). Jednotlivé prípady zvýšenia ALT boli hlásené u 20,0% a aspartátaminotransferázy u 8,3% zo 145 pacientov, ktorí ukončili štúdiu.

V štúdiu na stanovenie bezpečnosti filmom obalených a dispergovateľných tabliet deferasiroxu sa 173 dospelých a pediatrických pacientov s talasémiou závislou od transfúzií alebo myelodysplastickým syndrómom liečilo 24 týždňov. Pozoroval sa porovnateľný profil bezpečnosti pri filmom obalených a dispergovateľných tabletkách.

Otvorená randomizovaná štúdia 1:1 sa uskutočnila u 224 pediatrických pacientov s anémiou závislou od transfúzií a s preťažením železom spôsobeným transfúziami vo veku od 2 do <18 rokov za účelom vyhodnotiť compliance liečby, účinnosť a bezpečnosť deferasiroxu vo forme granulátu v porovnaní s dispergovateľnými tabletami. Väčšina pacientov (142, 63,4 %) v štúdií bola s beta talasémiou major, 108 (48,2 %) pacientov predtým neužívalo chelátovú liečbu železom (ICT, iron chelation therapy) (priemerný vek 2 roky, 92,6 % vo veku od 2 do <10 rokov) a 116 pacientov (51,8 %) bolo predliečených s ICT (priemerný vek 7,5 roka, 71,6 % vo veku od 2 do <10 rokov) z ktorých 68,1 % už predtým dostávalo deferasirox. V primárnej analýze vykonanej u pacientov bez predchádzajúcej liečby bola po 24 týždňoch miera compliance 84,26 % v skupine s deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet a 86,84 % v skupine s deferasiroxom vo forme granulátu, bez štatisticky významného rozdielu. Podobne sa nezistil štatisticky významný rozdiel v priemerných zmenách oproti východiskovým hodnotám v hladinách feritínu v sére (SF) medzi dvomi liečebnými skupinami (-171,52 $\mu\text{g/l}$ [95% IS: -517,40; 174,36] pre formu dispergovateľné tablety [DT] a 4,84 $\mu\text{g/l}$ [95% IS: -333,58; 343,27] pre formu granulát, rozdiel medzi priemermi [granulát – DT] 176,36 $\mu\text{g/l}$ [95% IS: -129,00; 481,72], obojstranná hodnota $p = 0,25$). Štúdia dospela k záveru že compliance a účinnosť liečby sa v rozdielnych časových úsekoch (24 a 48 týždňov) nelíšila medzi deferasirox granulátom a deferasirox dispergovateľnými tabletami. Bezpečnostný profil bol celkovo porovnateľný medzi formou granulát a dispergovateľné tablety.

U pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií a s preťažením železom, sa liečba deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet vyhodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií trvajúcej 1 rok. Štúdia porovnávala účinnosť dvoch rôznych režimov liečby deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet (začiatkové dávky 5 a 10 mg/kg/deň, 55 pacientov v každej skupine liečby) a zodpovedajúceho placeba (56 pacientov). Do štúdie bolo zaradených 145 dospelých a 21 pediatrických pacientov. Primárnym parametrom účinnosti bola zmena koncentrácie železa v pečeni (LIC) po 12 mesiacoch liečby oproti východiskovým hodnotám. Jedným zo sekundárnych parametrov účinnosti bol rozdiel feritínu v sére medzi východiskovou hodnotou a štvrtým kvartálom. Pri začiatkovej dávke 10 mg/kg/deň vyvolal deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet zníženie indikátorov celkového železa v organizme. V priemere sa koncentrácia železa v pečeni znížila o 3,80 mg Fe/g dw u pacientov liečených dispergovateľnými tabletami deferasiroxu (začiatková dávka 10 mg/kg/deň) a zvýšila o 0,38 mg Fe/g dw u pacientov, ktorým bolo podávané placebo ($p < 0,001$). V priemere sa feritín v sére znížil o 222,0 $\mu\text{g/l}$ u pacientov liečených dispergovateľnými tabletami deferasiroxu (začiatková dávka 10 mg/kg/deň) a zvýšil o 115 $\mu\text{g/l}$ u pacientov, ktorým bolo podávané placebo ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

EXJADE filmom obalené tablety vykazujú vyššiu biologickú dostupnosť ako EXJADE vo forme dispergovateľných tabliet. Po úprave liekovej sily boli filmom obalené tablety (360 mg sily) ekvivalentné s dispergovateľnými tabletami EXJADE (500 mg sily) s ohľadom na plochu pod krivkou plazmatickej koncentrácie v čase (AUC) v podmienkach na lačno. C_{\max} sa zvýšila o 30 % (90% IS: 20,3 % - 40,0 %); avšak analýza pomeru klinickej expozície k odpovedi nepreukázala žiadny dôkaz o klinicky relevantnom účinku takéhoto zvýšenia.

Absorpcia

Deferasirox (vo forme dispergovateľných tabliet) sa absorbuje po perorálnom podaní a medián doby dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{\max}) je približne 1,5 až 4 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť (AUC) deferasiroxu (vo forme dispergovateľných tabliet) je približne 70 % v porovnaní s intravenóznym podaním. Absolútna biologická dostupnosť filmom obalených tabliet nebola stanovená. Biologická dostupnosť filmom obalených tabliet deferasiroxu je o 36 % vyššia ako u dispergovateľných tabliet.

Štúdia vplyvu jedla u zdravých dobrovoľníkov zahŕňajúca podanie filmom obalených tabliet v podmienkach na lačno a s jedlom s nízkym obsahom tuku (obsah tuku < 10 % kalórií) alebo s vysokým obsahom tuku (obsah tuku > 50 % kalórií) preukázala, že hodnoty AUC a C_{\max} boli po jedle s nízkym obsahom tuku mierne znížené (o 11 % a 16 %, v uvedenom poradí). Po jedle s vysokým obsahom tuku boli hodnoty AUC a C_{\max} zvýšené (o 18 % a 29 %, v uvedenom poradí). Zmenou liekovej formy a vplyvom jedla s vysokým obsahom tuku môže dôjsť k prídavnému zvýšeniu C_{\max} , preto sa odporúča užiť filmom obalené tablety na lačno alebo s ľahkým jedlom.

Distribúcia

Deferasirox sa vo veľkej miere (99 %) viaže na bielkoviny plazmy, takmer výlučne na sérový albumín a má malý distribučný objem, u dospelých približne 14 litrov.

Biotransformácia

Hlavná metabolická dráha deferasiroxu je glukuronidácia s následným vylučovaním do žlče. Pravdepodobne dochádza k dekonjugácii glukuronidov v čreve a následnej reabsorpcii (enterohepatálny cyklus): v štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi vyvolalo podanie cholestyramínu po jednorazovej dávke deferasiroxu pokles expozície deferasiroxu (AUC) o 45 %.

Glukuronidácia deferasiroxu prebieha prostredníctvom UGT1A1 a v menšej miere UGT1A3. Zdá sa, že cytochrómom CYP450 katalyzovaný (oxidačný) metabolizmus deferasiroxu je u ľudí menej významný (približne 8 %). Inhibícia metabolizmu deferasiroxu hydroxymočovinou *in vitro* sa nepozorovala.

Eliminácia

Deferasirox a jeho metabolity sa primárne vylučujú stolicou (84 % dávky). Vylučovanie deferasiroxu a jeho metabolitov obličkami je minimálne (8 % dávky). Priemerný polčas eliminácie ($t_{1/2}$) bol v rozmedzí od 8 do 16 hodín. Na vylučovaní deferasiroxu žľou sa podieľajú prenášače MRP2 a MXR (BCRP).

Linearita/nelinearita

C_{max} a AUC_{0-24h} deferasiroxu sa zvyšujú v závislosti od dávky približne lineárne až do dosiahnutia rovnovážneho stavu. Pri opakovanom podávaní stúpa akumulčný faktor expozície z 1,3 na 2,3.

Charakteristika pacientov

Pediatrickí pacienti

Celková expozícia deferasiroxu u dospievajúcich (12 až ≤ 17 rokov) a detí (2 až < 12 rokov) po jednorazovom a opakovanom podávaní bola nižšia ako u dospelých pacientov. U detí mladších ako 6 rokov bola expozícia o približne 50 % nižšia ako u dospelých. Keďže dávkovanie sa individuálne upravuje podľa terapeutickej odpovede, nepredpokladá sa, že to bude mať klinické dôsledky.

Pohlavie

Ženy majú mierne nižší zdanlivý klírens (o 17,5 %) deferasiroxu v porovnaní s mužmi. Keďže dávkovanie sa individuálne upravuje podľa terapeutickej odpovede, nepredpokladá sa, že to bude mať klinické dôsledky.

Starší pacienti

Farmakokinetika deferasiroxu sa nesledovala u starších pacientov (vo veku 65 rokov alebo viac).

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Farmakokinetika deferasiroxu sa nesledovala u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Farmakokinetiku deferasiroxu neovplyvnili hladiny pečeňových aminotransferáz do 5-násobku hornej hranice normálneho rozmedzia.

V klinickej štúdií, v ktorej sa použili jednorazové dávky 20 mg/kg dispergovateľných tabliet deferasiroxu, sa priemerná expozícia zvýšila o 16 % u osôb s ľahkou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) a o 76 % u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) oproti osobám s normálnou funkciou pečene. Priemerná C_{max} deferasiroxu u osôb s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa zvýšila o 22 %. Expozícia sa zvýšila 2,8-násobne u jednej osoby s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Hlavnými zisteniami boli toxicita pre obličky a zákal očnej šošovky (katarakta). Podobné zistenia boli pozorované u novorodencov a mláďat zvierat. Toxicita pre obličky sa vysvetľuje najmä depriváciou železa u zvierat, ktoré neboli predtým preťažené železom.

Testy genotoxicity *in vitro* boli negatívne (Amesov test, test chromozómových aberácií), hoci deferasirox v letálnych dávkach *in vivo* vyvolal tvorbu mikronukleov v kostnej dreni, ale nie v pečeni potkanov, ktoré neboli zaťažené železom. Žiadne takéto účinky sa nepozorovali u potkanov, ktoré boli vopred zaťažené železom. Deferasirox nebol karcinogénny pri podávaní potkanom v 2-ročnej štúdií a transgenickým p53^{+/-} heterozygotným myšiam v 6-mesačnej štúdií.

Potenciál pre reprodukčnú toxicitu sa hodnotil u potkanov a králikov. Deferasirox nebol teratogénny, ale pri vysokých dávkach, silno toxických pre matku nepreťaženú železom, vyvolal u potkanov zvýšený výskyt zmien skeletu a mŕtvo narodených mláďat. Deferasirox nemal iné účinky na fertilitu alebo reprodukciu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza
krospovidón
povidón
magnéziumstearát
koloidný oxid kremičitý bezvodý
poloxamér

Obalová hmota:

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
makrogol (4000)
mastenec
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre PVC/PVDC/hliník.

Jednotlivé balenia obsahujúce 30 alebo 90 filmom obalených tabliet alebo multibalenia obsahujúce 300 (10 balení po 30) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EXJADE 90 mg filmom obalené tablety

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg filmom obalené tablety

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg filmom obalené tablety

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. august 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. apríl 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

EXJADE 90 mg granulát vo vrecku
EXJADE 180 mg granulát vo vrecku
EXJADE 360 mg granulát vo vrecku

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

EXJADE 90 mg granulát

Každé vrecko obsahuje 90 mg deferasiroxu.

EXJADE 180 mg granulát

Každé vrecko obsahuje 180 mg deferasiroxu.

EXJADE 360 mg granulát

Každé vrecko obsahuje 360 mg deferasiroxu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát vo vrecku (granulát)

Biely až sivobiely granulát

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

EXJADE je indikovaný na liečbu chronického preťaženia železom, spôsobeného častými krvnými transfúziami (≥ 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentráту) u pacientov s beta talasémiou major vo veku 6 rokov a viac.

EXJADE je tiež indikovaný na liečbu chronického preťaženia železom, spôsobeného krvnými transfúziami, keď liečba deferoxamínom je kontraindikovaná alebo nevhodná v nasledujúcich skupinách pacientov:

- u pediatrických pacientov s beta talasémiou major s preťažením železom, spôsobeným častými krvnými transfúziami (≥ 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentráту) vo veku 2 až 5 rokov,
- u dospelých a pediatrických pacientov s beta talasémiou major s preťažením železom, spôsobeným zriedkavými krvnými transfúziami (< 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentráту) vo veku 2 rokov a starších,
- u dospelých a pediatrických pacientov s inými druhmi anémií, vo veku 2 rokov a starších.

EXJADE je tiež indikovaný na liečbu chronického preťaženia železom, ktoré vyžaduje chelátovú liečbu, keď liečba deferoxamínom je kontraindikovaná alebo nevhodná u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií, vo veku 10 rokov a starších.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu EXJADE majú začať a viesť lekári skúsení v liečbe chronického preťaženia železom.

Dávkovanie

Preťaženie železom spôsobené transfúziami

Odporúča sa, aby sa liečba začala po transfúzii približne 20 jednotiek (približne 100 ml/kg) erytrocytového koncentrátu (ER) alebo vtedy, keď klinické sledovanie dokáže prítomnosť chronického preťaženia železom (napr. sérový feritín >1 000 µg/l). Dávky (v mg/kg) sa musia vypočítať a zaokrúhliť na najbližšiu silu celého vrečka.

Cieľom chelátovej liečby železa je odstránenie množstva železa podávaného v transfúziách a, podľa potreby, zníženie jestvujúceho zaťaženia železom.

Počas chelatačnej liečby je potrebná opatrnosť, aby sa u všetkých pacientov minimalizovalo riziko nadmerného chelatačného účinku (pozri časť 4.4).

Vzhľadom na odlišný farmakokinetický profil je potrebná o 30 % nižšia dávka EXJADE granulátu v porovnaní s odporúčanou dávkou pre EXJADE dispergovateľné tablety (pozri časť 5.1).

Tabuľka 1 Odporúčané dávky pri preťažení železom transfúziami

	Granulát	Transfúzie	Sérový feritín
Začiatočná dávka	14 mg/kg/deň	Po 20 jednotkách (asi 100 ml/kg) ER	alebo >1,000 µg/l
Alternatívne začiatočné dávky	21 mg/kg/deň	>14 ml/kg/mesiac ER (približne >4 jednotky/mesiac pre dospelého)	
	7 mg/kg/deň	<7 ml/kg/mesiac ER (približne <2 jednotky/mesiac pre dospelého)	
Pacienti dobre zvládajú deferoxamínom	Tretina dávky deferoxamínu		
Monitoring			Mesačne
Cieľové rozpätie			500-1000 µg/l
Úprava dávky (každých 3-6 mesiacov)	Zvýšenie 3,5 - 7 mg/kg/deň Až do výšky 28 mg/kg/deň		>2500 µg/l
	Zníženie 3,5 - 7 mg/kg/deň U pacientov liečených dávkami >21 mg/kg/deň - Pri dosiahnutí cieľového rozpätia		≤2500 µg/l 500-1000 µg/l
Maximálna dávka	28 mg/kg/deň		
Zváženie prerušenia			<500 µg/l

Začiatková dávka

Odporúčaná začiatková denná dávka EXJADE granulátu je 14 mg/kg telesnej hmotnosti.

Začiatková denná dávka 21 mg/kg EXJADE granulátu sa môže zväziť u pacientov, ktorí potrebujú znížiť zvýšené hladiny železa v organizme a ktorí tiež dostávajú viac ako 14 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu (približne >4 jednotky/mesiac u dospelého).

Začiatková denná dávka 7 mg/kg EXJADE granulátu sa môže zväziť u pacientov, ktorí nepotrebujú znížiť hladiny železa v organizme a ktorí tiež dostávajú menej ako 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu (približne <2 jednotky/mesiac u dospelého). Odpoveď pacienta na liečbu sa musí monitorovať a zvýšenie dávky sa má zväziť, ak sa nedosiahne dostatočná účinnosť (pozri časť 5.1).

U pacientov, ktorých stav je už dobre zvládnutý liečbou deferoxamínom, sa môže zväziť začiatková dávka EXJADE granulátu, ktorá je číselne rovná jednej tretine dávky deferoxamínu (napr. u pacienta, ktorý dostáva 40 mg/kg/deň deferoxamínu počas 5 dní v týždni (alebo ekvivalentné množstvo), možno zmeniť začiatkovú dennú dávku EXJADE granulátu na 14 mg/kg/deň). Keď je výsledná denná dávka nižšia ako 14 mg/kg telesnej hmotnosti, odpoveď pacienta na liečbu sa musí monitorovať a ak sa nedosiahne dostatočná účinnosť, je potrebné zväziť zvýšenie dávky (pozri časť 5.1).

Úprava dávky

Odporúča sa monitorovať hladinu feritínu v sére každý mesiac a dávku EXJADE granulátu upraviť, ak je to potrebné, každých 3 až 6 mesiacov na základe zmeny hladiny feritínu v sére. Úpravy dávky možno robiť postupne o 3,5 až 7 mg/kg podľa individuálnej odpovede pacienta a cieľa liečby (zachovanie alebo zníženie zaťaženia železom). U pacientov, ktorých ochorenie nie je dostatočne zvládnuté dávkami 21 mg/kg (napr. hladiny feritínu v sére pretrvávajú nad 2 500 µg/l a časom nevykazujú klesajúcu tendenciu), možno zväziť dávky do 28 mg/kg. Dostupnosť údajov o dlhodobej bezpečnosti a účinnosti z klinických štúdií vykonaných s dispergovateľnými tabletami EXJADE pri užívaní v dávkach vyšších ako 30 mg/kg je v súčasnosti obmedzená (264 pacientov sledovaných priemerne 1 rok po zvýšení dávky). Ak sa dávkami do 21 mg/kg (granulát s dávkou zodpovedajúcou 30 mg/kg dispergovateľných tabliet) dosiahne len veľmi nepodstatné zníženie hemosiderózy, ďalším zvýšením (najviac na 28 mg/kg) sa nemusí dosiahnuť uspokojivé zníženie a môžu sa zväziť alternatívne možnosti liečby. Ak sa dávkami vyššími ako 21 mg/kg nedosiahne uspokojivé zníženie, v liečbe takýmito dávkami sa nemá pokračovať a kedykoľvek to je možné, majú sa zväziť alternatívne možnosti liečby. Dávky vyššie ako 28 mg/kg sa neodporúčajú, pretože s dávkami nad touto hodnotou sú iba obmedzené skúsenosti (pozri časť 5.1).

U pacientov liečených dávkami vyššími ako 21 mg/kg sa má zväziť postupné znižovanie dávky o 3,5 až 7 mg/kg, keď sa ochorenie zvládne (napr. hladiny feritínu v sére sú trvalo $\leq 2\,500$ µg/l a časom vykazujú klesajúcu tendenciu). U pacientov, ktorých hladina feritínu v sére dosiahla cieľovú hodnotu (obvykle medzi 500 a 1 000 µg/l), sa má zväziť postupné znižovanie dávky o 3,5 až 7 mg/kg, aby sa hladiny feritínu v sére udržali v cieľovom rozmedzí a minimalizovalo sa riziko nadmerného chelatačného účinku. Ak hladina feritínu v sére trvale klesá pod 500 µg/l, má sa zväziť prerušenie liečby (pozri časť 4.4).

Talasemické syndrómy nezávislé od transfúzií

Chelátová liečba sa má začať len pri preukázanom preťažení železom (koncentrácia železa v pečeni [LIC] ≥ 5 mg Fe/g sušiny [dry weight, dw] alebo feritín v sére trvale >800 µg/l). LIC je preferovaná metóda stanovenia preťaženia železom a má sa použiť vždy, keď je to možné. Počas chelátovej liečby je potrebná opatrnosť, aby sa u všetkých pacientov minimalizovalo riziko nadmerného chelatačného účinku (pozri časť 4.4).

Vzhľadom na odlišný farmakokinetický profil je potrebná o 30 % nižšia dávka EXJADE granulátu v porovnaní s odporúčanou dávkou pre EXJADE dispergovateľné tablety (pozri časť 5.1).

Tabuľka 2 Odporúčané dávky pri talasemických syndrómoch nezávislých od transfúzií

	Filmom obalené tablety/granulát	Koncentrácia železa v pečeni (LIC)*	Sérový feritín
Začiatková dávka	7 mg/kg/deň	≥ 5 mg Fe/g dw	alebo >800 μ g/l
Monitoring			Mesačne
Úprava dávky (každých 3-6 mesiacov)	Zvýšenie 3,5 - 7 mg/kg/deň	≥ 7 mg Fe/g dw	alebo >2000 μ g/l
	Zníženie 3,5 - 7 mg/kg/deň	< 7 mg Fe/g dw	alebo ≤ 2000 μ g/l
Maximálna dávka	14 mg/kg/deň u dospelých		
	7 mg/kg/deň u pediatrickej populácie	nestanovené	a ≤ 2000 μ g/l
	7 mg/kg/deň u dospelých aj pediatrickej populácie		
Prerušenie		< 3 mg Fe/g dw	alebo < 300 μg/l
Opätovná liečba		Neodporúča sa	

*LIC je preferenčná metóda pre stanovenie preťaženia železom.

Začiatková dávka

Odporúčaná začiatková denná dávka EXJADE granulátu u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií je 7 mg/kg telesnej hmotnosti.

Úprava dávky

Feritín v sére sa odporúča stanoviť každý mesiac, aby sa posúdila odpoveď pacienta na liečbu a minimalizovalo sa riziko nadmerného chelatačného účinku (pozri časť 4.4). Po každých 3 až 6 mesiacoch liečby sa má zvážiť zvýšenie dávky o 3,5 až 7 mg/kg, ak pacientova LIC je ≥ 7 mg Fe/g dw, alebo ak feritín v sére je trvale > 2000 μ g/l a nemá tendenciu klesať a ak pacient liek dobre znáša. Dávky EXJADE granulátu vyššie ako 14 mg/kg sa neodporúčajú, pretože nie sú skúsenosti s dávkami nad touto hodnotou u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií.

V pediatrickej populácii aj dospelých pacientov, ktorým sa nestanovila LIC a feritín v sére je ≤ 2000 μ g/l, dávkovanie EXJADE granulátu nemá byť vyššie ako 7 mg/kg.

U pacientov, ktorým sa zvýšila dávka na > 7 mg/kg, sa odporúča zníženie dávky na 7 mg/kg alebo menej, keď LIC je < 7 mg Fe/g dw alebo feritín v sére je ≤ 2000 μ g/l.

Ukončenie liečby

Po dosiahnutí uspokojivej hladiny železa v organizme (LIC < 3 mg Fe/g dw alebo feritín v sére < 300 μ g/l) sa má liečba ukončiť. Nie sú dostupné údaje o opakovaní liečby u pacientov, u ktorých dôjde k opätovnej akumulácii železa po dosiahnutí uspokojivej hladiny železa v organizme, preto opakovanie liečby nemožno odporučiť.

Osobitné skupiny

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

Odporúčané dávkovanie u starších pacientov je rovnaké ako dávkovanie uvedené vyššie. Starší pacienti v klinických štúdiách mali výskyt nežiaducich reakcií vyšší ako mladší pacienti (najmä hnačky) a je potrebné ich dôsledne sledovať pre nežiaduce reakcie, ktoré si môžu vyžadovať úpravu dávky.

Pediatrická populácia

Preťaženie železom spôsobené transfúziami:

Odporúčané dávkovanie u pediatrických pacientov vo veku 2 až 17 rokov s preťažením železom spôsobeným krvnými transfúziami, je rovnaké ako u dospelých pacientov (pozri časť 4.2). Feritín v sére sa odporúča stanovovať každý mesiac, aby sa posúdila odpoveď pacienta na liečbu a minimalizovalo sa riziko nadmerného chelatačného účinku (pozri časť 4.4). U pediatrických pacientov sa pri výpočte dávky musí zohľadňovať zmena telesnej hmotnosti počas rastu.

U detí vo veku 2 až 5 rokov s preťažením železom spôsobeným krvnými transfúziami, je expozícia nižšia ako u dospelých (pozri časť 5.2). V tejto vekovej skupine preto môžu byť potrebné vyššie dávky, než aké sa vyžadujú u dospelých. Začiatková dávka však má byť rovnaká ako u dospelých a po nej má nasledovať individuálna titrácia.

Talasemické syndrómy nezávislé od transfúzií:

U pediatrických pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií dávkovanie EXJADE granulátu nemá byť vyššie ako 7 mg/kg. U týchto pacientov je dôležité dôslednejšie sledovať LIC a feritín v sére, aby sa zabránilo nadmernému chelatačnému účinku (pozri časť 4.4). Popri stanovení feritínu v sére každý mesiac sa má každé tri mesiace stanoviť LIC, keď feritín v sére je ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Deti od narodenia do 23 mesiacov:

Bezpečnosť a účinnosť EXJADE u detí vo veku od narodenia do 23 mesiacov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

EXJADE sa neskúšal u pacientov s poruchou funkcie obličiek a je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú odhadovaný klírens kreatinínu < 60 ml/min (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Použitie EXJADE sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) sa má dávka podstatne znížiť a potom postupne zvyšovať po hranicu 50 % odporúčanej dávky pre pacientov s normálnou funkciou pečene (pozri časti 4.4 a 5.2), pričom EXJADE sa u takýchto pacientov musí používať opatrne. Funkcia pečene sa má u všetkých pacientov skontrolovať pred liečbou, každé 2 týždne počas prvého mesiaca a potom každý mesiac (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Granulát má byť podaný nasypaním celej dávky do mäkkého jedla, napr. do jogurtu alebo jablčného pyré. Dávku treba ihneď a celú skonzumovať a neuchovávať na neskoršie užitie.

Mäkké jedlo obsahujúce granulát sa musí užívať nalačno alebo s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno v ten istý čas každý deň (pozri časti 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Kombinácia s liečbou inými chelátormi železa, pretože bezpečnosť takýchto kombinácií sa nestanovila (pozri časť 4.5).

Pacienti s odhadovaným klírensom kreatinínu < 60 ml/min.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Funkcia obličiek

Deferasirox sa skúšal len u pacientov, ktorí mali východiskovú hodnotu sérového kreatinínu v normálnom rozmedzí pre daný vek.

V klinických štúdiách sa zvýšenia sérového kreatinínu o >33 % pri ≥ 2 po sebe nasledujúcich stanoveniach, niekedy nad hornú hranicu normálneho rozmedzia, vyskytli u približne 36 % pacientov. Tieto zvýšenia záviseli od dávky. Asi dve tretiny pacientov, u ktorých stúpol sérový kreatinín, sa vrátili pod hladinu 33 % bez úpravy dávky. U zvyšnej tretiny zvýšenie sérového kreatinínu nereagovalo vždy na zníženie dávky alebo prerušenie liečby. V niektorých prípadoch sa po znížení dávky pozorovalo len stabilizovanie hodnôt sérového kreatinínu. Prípady akútneho zlyhania obličiek boli hlásené po použití deferasiroxu od jeho uvedenia na trh (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch po uvedení na trh zhoršenie funkcie obličiek viedlo ku zlyhaniu obličiek, ktoré si vyžiadalo dočasnú alebo trvalú dialýzu.

Príčiny zvýšenia sérového kreatinínu sa neobjasnili. Preto sa má venovať mimoriadna pozornosť monitorovaniu sérového kreatinínu u pacientov, ktorí súčasne dostávajú lieky tlmiace funkciu obličiek, a u pacientov, ktorí dostávajú vysoké dávky deferasiroxu a/alebo malý počet transfúzií (<7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu alebo <2 jednotky/mesiac u dospelého). Hoci sa nárast nežiaducich udalostí súvisiacich s obličkami v klinických štúdiách nepozoroval po zvýšení dávkovania dispergovateľných tabliet EXJADE na dávky vyššie ako 30 mg/kg, nemožno vylúčiť zväčšenie rizika nežiaducich udalostí súvisiacich s obličkami pri dávkach granulátu vyšších ako 21 mg/kg.

Odporúča sa stanoviť sérový kreatinín dvakrát pred začatím liečby. **Sérový kreatinín, klírens kreatinínu** (odhad podľa Cockcroftovho-Gaultovho alebo MDRD vzorca u dospelých a Schwartzovho vzorca u detí) a/alebo plazmatické hladiny cystatínu C **sa majú kontrolovať pred liečbou, každý týždeň v prvom mesiaci od začatia alebo úpravy liečby EXJADE (vrátane zmeny liekovej formy) a následne každý mesiac.** U pacientov s už existujúcimi ochoreniami obličiek a u pacientov, ktorí dostávajú lieky tlmiace funkciu obličiek, môže byť väčšie riziko komplikácií. Je potrebné postarať sa o udržanie dostatočnej hydratácie pacientov, u ktorých sa vyskytne hnačka alebo vracanie.

Po uvedení lieku na trh boli zaznamenané hlásenia o metabolickej acidóze vyskytujúcej sa počas liečby deferasiroxom. Väčšina z týchto pacientov mala poškodenie obličiek, renálnu tubulopatiu (Fanconiho syndróm) alebo hnačku alebo stavy, pri ktorých je porucha acidobázickej rovnováhy známou komplikáciou. Acidobázickú rovnováhu je u takýchto pacientov potrebné sledovať podľa klinickej potreby. U pacientov so vzniknutou metabolickou acidózou je potrebné zvážiť prerušenie liečby EXJADE.

U pacientov liečených deferasiroxom, najmä u detí, boli po uvedení na trh hlásené prípady ťažkej formy renálnej tubulopatie (ako je Fanconiho syndróm) a zlyhanie obličiek spojené so zmenami vedomia v kontexte hyperamonemickej encefalopatie. Odporúča sa vziať do úvahy hyperamonemickú encefalopatiu a merať hladiny amoniaku u pacientov, u ktorých sa počas liečby EXJADE vyvinuli nevysvetliteľné zmeny v mentálnom stave.

Tabuľka 3 Úprava dávky a prerušenie liečby pri kontrole funkcie obličiek

	Sérový kreatinín		Klírens kreatinínu
Pred začatím liečby	dvakrát (2x)	a	raz (1x)
Kontraindikované			<60 ml/min
Monitoring			
- prvý mesiac po začatí liečby alebo úprave dávky (vrátane zmeny liekovej formy)	týždenne	a	týždenne
- následne	mesačne	a	mesačne
Zníženie dennej dávky o 7 mg/kg/deň (vo forme granulátu), <i>ak sa zaznamenajú nasledujúce parametre funkcie obličiek po dvoch po sebe nasledujúcich návštevách u lekára a nemožno ich pripísať inej príčine</i>			
Dospelí pacienti	>33 % nad priemerom pred liečbou	a	zníženie <LLN* (<90 ml/min)
Pediatrickí pacienti	> veku primeraná ULN**	a/alebo	zníženie <LLN* (<90 ml/min)
Po znížení dávky, prerušení liečby, ak			
Dospelí a pediatrickí pacienti	pretrváva > 33% nad priemerom pred liečbou	a/alebo	zníženie <LLN* (<90 ml/min)
*LLN: dolná hranica normálneho rozmedzia **ULN: horná hranica normálneho rozmedzia			

Liečba môže opätovne začať v závislosti od individuálneho klinického obrazu.

Zníženie dávky alebo prerušenie liečby možno zvážiť, ak sa vyskytnú abnormálne hladiny markerov renálnej tubulárnej funkcie a/alebo ak je to klinicky indikované:

- proteinúria (testy sa majú vykonať pred liečbou a potom každý mesiac)
- glykozúria u pacientov bez diabetu a nízke sérové hladiny draslíka, fosfátu, horčíka alebo urátu, fosfatúria, aminoacidúria (sledovanie podľa potreby).

Renálna tubulopatia sa zaznamenala najmä u detí a dospievajúcich s beta-talasémiou liečených EXJADE.

Ak sa napriek zníženiu dávky a prerušeniu liečby vyskytnú nasledovné nálezy, pacienti majú byť odporučení k nefrológovi a môžu sa zvážiť ďalšie špeciálne vyšetrenia (napr. biopsia obličiek):

- sérový kreatinín zostáva významne zvýšený a
- pretrváva abnormalita ďalšieho markera funkcie obličiek (napr. proteinúria, Fanconiho syndróm).

Funkcia pečene

U pacientov liečených deferasiroxom sa pozorovali zvýšené hodnoty testov funkcie pečene. Po uvedení na trh sa zaznamenali prípady zlyhania pečene, niekedy fatálne. U pacientov liečených deferasiroxom, najmä u detí, sa môžu vyskytnúť ťažké stavy spojené so zmenami vedomia v kontexte hyperamonemickej encefalopatie. Odporúča sa vziať do úvahy hyperamonemickú encefalopatiu a merať hladiny amoniaku u pacientov, u ktorých sa počas liečby EXJADE vyvinuli nevysvetliteľné zmeny v mentálnom stave. Je potrebné postarať sa o udržanie dostatočnej hydratácie pacientov, u ktorých sa vyskytli prípady deplécie objemu (ako je hnačka alebo vracanie), najmä u detí s akútnym ochorením. Väčšina hlásení zlyhania pečene sa týkala pacientov s významnými komorbiditami vrátane už prítomných chronických ochorení pečene (vrátane cirhózy pečene a hepatitídy C) a zlyhania viacerých orgánov. Úlohu deferasiroxu ako prispievajúceho alebo prítážujúceho faktora však nemožno vylúčiť (pozri časť 4.8).

Odporúča sa skontrolovať sérové aminotransferázy, bilirubín a alkalickú fosfatázu pred začatím liečby, každé 2 týždne počas prvého mesiaca a neskôr každý mesiac. Pri pretrvávajúcom a progredujúcom stúpaní hladín aminotransferáz v sére, ktoré nemožno pripísať iným príčinám, sa má užívanie EXJADE prerušiť. Po objasnení príčiny abnormalít testu funkcie pečene alebo po návrate k normálnym hladinám možno zvážiť opatrné opätovné začatie liečby s nižšou dávkou, po ktorom nasleduje postupné zvyšovanie dávky.

Použitie EXJADE sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 5.2).

Tabuľka 4 Súhrn odporúčaní pre monitorovanie bezpečnosti

Test	Frekvencia
Kreatinín v sére	Pred liečbou dvojmo. Počas prvého mesiaca liečby alebo po úprave dávky (vrátane zmeny liekovej formy) týždenne. Následne mesačne.
Klírens kreatinínu a/alebo cystatínu C v plazme	Pred liečbou. Počas prvého mesiaca liečby alebo po úprave dávky (vrátane zmeny liekovej formy) týždenne. Následne mesačne.
Proteinúria	Pred liečbou. Následne mesačne.
Iné ukazovatele funkcie obličkových tubulov (ako sú glykozúria u nediabetických pacientov a nízke hladiny draslíka, fosfátu, horčíka alebo urátu v sére, fosfatúria, aminoacidúria)	Podľa potreby.
Sérové aminotransferázy, bilirubín, alkalická fosfatáza	Pred liečbou. Počas prvého mesiaca liečby každý druhý týždeň. Následne mesačne.
Sluchové a zrakové vyšetrenia	Pred liečbou. Následne ročne.
Telesná hmotnosť, výška, sexuálny vývin	Pred liečbou. Ročne u pediatrických pacientov.

U pacientov s krátkou predpokladanou dĺžkou života (napr. s vysoko rizikovými myelodysplastickými syndrómami), zvlášť keď sprievodné ochorenia môžu zvýšiť riziko nežiaducich udalostí, prínos EXJADE môže byť obmedzený a môže byť menší ako riziká. Preto sa liečba EXJADE u týchto pacientov neodporúča.

U starších pacientov je potrebná opatrnosť pre vyšší výskyt nežiaducich reakcií (najmä hnačky).

Údaje u detí s talasémiou nezávislou od transfúzií sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.1). Vzhľadom na to sa má liečba EXJADE dôsledne sledovať, aby sa zistili jej nežiaduce reakcie a aby sa sledovala záťaž železom v pediatrickej populácii. U detí s talasémiou nezávislou od transfúzií a s ťažkým preťažením železom, si má byť lekár pred liečbou EXJADE navyše vedomý, že následky dlhodobej expozície u takýchto pacientov v súčasnosti nie sú známe.

Gastrointestinálne poruchy

U pacientov, ktorí dostávali deferasirox, vrátane detí a dospelých sa zaznamenala ulcerácia a krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu. U niektorých pacientov sa pozorovali mnohopočetné vredy (pozri časť 4.8). Zaznamenali sa prípady komplikácie vredov s digestívnou perforáciou. Tiež boli hlásené fatálne gastrointestinálne krvácania, najmä u starších pacientov, ktorí mali hematologické malignity a/alebo nízky počet trombocytov. Lekári a pacienti majú dávať pozor na prejavy a príznaky gastrointestinálnej ulcerácie a krvácania počas liečby EXJADE. V prípade gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania sa má EXJADE vysadiť a musia sa okamžite začať ďalšie vyšetrenia a liečba. Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí užívajú EXJADE v kombinácii s látkami, ktoré majú známy ulcerogénny potenciál, napr. NSAID, kortikosteroidy alebo perorálne bisfosfonáty, u pacientov, ktorí dostávajú antikoagulačnú liečbu a u pacientov s počtom trombocytov nižším ako $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (pozri časť 4.5).

Poruchy kože

Počas liečby EXJADE sa môže objaviť kožný exantém. Exantém vo väčšine prípadov spontánne vymizne. Keď je potrebné liečbu prerušiť, možno po vymiznutí exantému liečbu znova začať s nižšou dávkou, po ktorej nasleduje postupné zvyšovanie dávky. V závažných prípadoch možno opätovne začať liečbu v kombinácii s krátkym obdobím podávania perorálnych steroidov. Boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcie na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS), ktoré môžu ohrozovať život alebo byť fatálne. V prípade podozrenia na akúkoľvek SCAR sa má EXJADE okamžite vysadiť a nemá sa znova podať. V čase predpisania lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch závažných kožných reakcií a majú byť dôsledne sledovaní.

Reakcie z precitlivenosti

Prípady závažných reakcií z precitlivenosti (napr. anafylaxie a angioedému) boli hlásené u pacientov, ktorí dostávali deferasirox, pričom k nástupu reakcie došlo vo väčšine prípadov počas prvého mesiaca liečby (pozri časť 4.8). Ak sa takéto reakcie vyskytnú, EXJADE sa má vysadiť a má sa začať primeraná lekárska intervencia. Pre riziko anafylaktického šoku sa deferasirox nesmie znovu podať pacientom, ktorí mali reakciu z precitlivenosti (pozri časť 4.3).

Zrak a sluch

Boli hlásené poruchy sluchu (zhoršené počutie) a zraku (zákal očnej šošovky) (pozri časť 4.8). Pred začiatkom liečby a následne v pravidelných intervaloch (každých 12 mesiacov) sa odporúčajú testy sluchu a zraku (vrátane fundoskopie). Ak sa zaznamenajú poruchy počas liečby, možno zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby.

Poruchy krvi

Po uvedení na trh sa vyskytli hlásenia o leukopénii, trombocytopénii alebo pancytopénii (alebo zhoršení týchto cytopénií) a o zhoršení anémie u pacientov liečených deferasiroxom. Väčšina týchto pacientov už mala hematologické poruchy, ktoré sa často spájajú so zlyhaním kostnej drene. Nemožno však vylúčiť, že k nim prispieva alebo ich zhoršuje. Prerušenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých vznikne nevysvetlená cytopénia.

Ďalšie opatrenia

Hladinu feritínu v sére sa odporúča stanovovať každý mesiac, aby sa posúdila odpoveď pacienta na liečbu a aby sa zabránilo nadmernému chelatačnému účinku (pozri časť 4.2). Zníženie dávky alebo podrobnejšie monitorovanie funkcií obličiek a pečene a hladín sérového feritínu sa odporúča v čase liečby vysokými dávkami a keď sú hladiny sérového feritínu blízko cieľového rozmedzia.. Ak feritín v sére trvale klesá pod 500 µg/l (pri preťažení železom spôsobenom transfúziami) alebo pod 300 µg/l (pri talasemických syndrómoch nezávislých od transfúzií), má sa zvážiť prerušenie liečby.

Výsledky stanovenia sérového kreatinínu, sérového feritínu a sérových aminotransferáz sa majú zaznamenávať a pravidelne sa má hodnotiť ich vývoj.

V dvoch klinických štúdiách u pediatrických pacientov liečených deferasiroxom počas až 5 rokov nebol ovplyvnený rast a pohlavný vývin (pozri časť 4.8). Ako všeobecné preventívne opatrenie pri liečbe pediatrických pacientov s preťažením železom spôsobeným transfúziami, sa však majú pred liečbou a v pravidelných intervaloch (každých 12 mesiacov) kontrolovať telesná hmotnosť, výška a pohlavný vývin.

Známa komplikácia závažného preťaženia železom, je porucha funkcie srdca. U pacientov so závažným preťažením železom, sa má počas dlhodobej liečby EXJADE kontrolovať funkcia srdca.

Pomocné látky:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo vrecku, t.j. v podstate zanedbateľne množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bezpečnosť deferasiroxu v kombinácii s inými chelátormi železa sa nestanovila. Preto sa nesmie kombinovať s liečbou inými chelátormi železa (pozri časť 4.3).

Interakcie s jedlom

Pri podávaní Exjade granulátu s jedlom neboli klinicky významné zmeny vo farmakokinetike deferasiroxu. Hoci nebol zaznamenaný významný účinok jedla s vysokým obsahom tuku na farmakokinetiku deferasiroxu (zvýšenie rozsahu absorpcie AUC o 18-19 %; žiadna zmena C_{max}), odporúča sa granulát deferasiroxu užívať s ľahkým jedlom alebo nalačno (pozri časť 5.2).

Látky, ktoré môžu znížiť systémovú expozíciu EXJADE

Metabolizmus deferasiroxu závisí od enzýmov UGT. V štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi spôsobilo súbežné podanie deferasiroxu (jednorazová dávka 30 mg/kg vo forme dispergovateľnej tablety) a silného induktora UGT rifampicínu (opakované dávky 600 mg/deň) pokles expozície deferasiroxu o 44 % (90% IS: 37 % - 51 %). Preto súbežné použitie EXJADE so silnými induktormi UGT (napr. rifampicínom, karbamazepínom, fenytoínom, fenobarbitalom, ritonavírom) môže mať za následok zníženie účinnosti EXJADE. Počas kombinácie a po tejto kombinácii sa má monitorovať hladina feritínu v sére pacienta a ak je to potrebné, dávka EXJADE sa má upraviť.

Cholestyramín výrazne znížil expozíciu deferasiroxu v mechanistickej štúdiu na stanovenie rozsahu enterohepatálneho recyklovania (pozri časť 5.2).

Interakcia s midazolamom a inými látkami metabolizovanými prostredníctvom CYP3A4

V štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi spôsobilo súbežné podanie dispergovateľných tabliet deferasiroxu a midazolamu (testovacieho substrátu CYP3A4) zníženie expozície midazolamu o 17 % (90% IS: 8 % - 26 %). V podmienkach klinickej praxe môže byť tento účinok výraznejší. Vzhľadom na možný pokles účinnosti je preto potrebná opatrnosť, keď sa deferasirox kombinuje s látkami metabolizovanými prostredníctvom CYP3A4 (napr. cyklosporínom, simvastatínom, hormonálnymi kontraceptívami, bepridilom, ergotamínom).

Interakcia s repaglinidom a inými látkami metabolizovanými prostredníctvom CYP2C8

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi spôsobilo súbežné podanie deferasiroxu ako stredne silného inhibítora CYP2C8 (30 mg/kg denne vo forme dispergovateľnej tablety) s repaglinidom, substrátom CYP2C8, podaným ako jednorazová dávka 0,5 mg, približne 2,3-násobné zvýšenie AUC (90% IS [2,03-2,63]) a 1,6-násobné zvýšenie C_{max} repaglinidu (90% IS [1,42-1,84]). Pretože sa interakcia nezist'ovala pri vyšších dávkach ako 0,5 mg repaglinidu, je potrebné vyvarovať sa súbežného použitia deferasiroxu a repaglinidu. Ak sa táto kombinácia zdá nevyhnutná, je potrebné starostlivé klinické sledovanie a monitorovanie glukózy v krvi (pozri časť 4.4). Interakciu medzi deferasiroxom a inými substrátmi CYP2C8, ako je paklitaxel, nemožno vylúčiť.

Interakcia s teofylínom a inými látkami metabolizovanými prostredníctvom CYP1A2

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi súbežné podávanie deferasiroxu ako inhibítora CYP1A2 (opakovaná dávka 30 mg/kg/deň vo forme dispergovateľnej tablety) a substrátu CYP1A2 teofylínu (jednorazová dávka 120 mg) malo za následok zvýšenie AUC teofylínu o 84 % (90% IS: 73 % až 95 %). C_{max} sa po jednorazovom podaní nezmenila, ale pri chronickom podávaní sa očakáva zvýšenie C_{max} teofylínu. Preto sa súbežné použitie deferasiroxu s teofylínom neodporúča. Ak sa deferasirox a teofylín podávajú súbežne, má sa zväziť monitorovanie koncentrácie teofylínu a zníženie dávky teofylínu. Interakciu medzi deferasiroxom a inými substrátmi CYP1A2 nemožno vylúčiť. Pre látky, ktoré sa metabolizujú prevažne prostredníctvom CYP1A2 a ktoré majú úzky terapeutický index (napr. klopazín, tizanidín), platia rovnaké odporúčania ako pre teofylín.

Ďalšie informácie

Súbežné podávanie deferasiroxu a antacid obsahujúcich hliník sa formálne nesledovalo. Hoci deferasirox má nižšiu afinitu k hliníku ako k železu, neodporúča sa užívať granulát deferasiroxu s antacidami obsahujúcimi hliník.

Súbežné podávanie deferasiroxu s látkami, ktoré majú známy ulcerogénny potenciál, napr. NSAID (vrátane kyseliny acetylsalicylovej vo vysokých dávkach), kortikosteroidmi alebo perorálnymi bisfosfonátmi, môže zvýšiť riziko gastrointestinálnych toxických účinkov (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie deferasiroxu s antikoagulanciami tiež môže zvýšiť riziko gastrointestinálneho krvácania. Keď sa deferasirox kombinuje s týmito látkami, vyžaduje sa dôsledné klinické sledovanie.

Súbežné podávanie deferasiroxu a busulfánu malo za následok zvýšenie expozície busulfánu (AUC), ale mechanizmus tejto interakcie nie je jasný. Ak je to možné, je potrebné vykonať hodnotenie farmakokinetiky (AUC, klírens) skúšobnej dávky busulfánu, aby sa dávka prispôbila.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku deferasiroxu. Štúdie na zvieratách preukázali určitú reprodukčnú toxicitu pri dávkach toxických pre matky (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Ako preventívne opatrenie sa odporúča užívať EXJADE počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

EXJADE môže znížiť účinnosť hormonálnych kontraceptív (pozri časť 4.5). Ženám v plodnom veku sa počas užívania EXJADE odporúča používať aj ďalšiu alebo alternatívnu metódu nehormonálnej antikoncepcie.

Dojčenie

V štúdiách na zvieratách sa zistilo, že deferasirox sa rýchlo a vo veľkej miere vylučuje do materského mlieka. Nepozoroval sa žiadny účinok na potomstvo. Nie je známe, či sa deferasirox vylučuje do ľudského mlieka. Dojčenie počas užívania EXJADE sa neodporúča.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitate u ľudí. U zvierat sa nezistili žiadne nežiaduce účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

EXJADE má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, u ktorých sa ako menej častá nežiaduca reakcia vyskytnú závraty, majú byť opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie reakcie hlásené počas chronickej liečby v klinických štúdiách vykonaných s dispergovateľnými tabletami deferasiroxu u dospelých a pediatrických pacientov zahŕňajú gastrointestinálne poruchy (hlavne nauzea, vracanie, hnačka alebo bolesť brucha) a kožný exantém. Hnačka je hlásená častejšie u pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov a u starších pacientov. Tieto reakcie závisia od dávky, sú zväčša mierne až stredne silné, spravidla prechodné a zväčša vymiznú dokonca aj pri pokračujúcej liečbe.

Počas klinických štúdií sa približne u 36 % pacientov vyskytlo zvýšenie sérového kreatinínu závislé od dávky, hoci väčšina hodnôt zostala v normálnom rozmedzí. Pokles priemerného klírensu kreatinínu sa pozoroval u pediatrických aj dospelých pacientov s beta talasémiou a preťažením železom počas prvého roka liečby, ale sú dôkazy, že k ďalšiemu poklesu v nasledujúcich rokoch liečby nedochádza. Zaznamenalo sa zvýšenie pečeňových aminotransferáz. Odporúčajú sa časové plány monitorovania bezpečnosti pre obličkové a pečeňové parametre. Poruchy sluchu (zhoršenie počutia) a zraku (zákal šošovky) sú menej časté, a tiež sa odporúčajú každoročné vyšetrenia (pozri časť 4.4).

Pri použití EXJADE boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcie na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú zoradené podľa nasledujúcich kritérií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Neznáme:	Pancytopenia ¹ , trombocytopenia ¹ , zhoršená anémia ¹ , neutropénia ¹
Poruchy imunitného systému	
Neznáme:	Reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaktickej reakcie a angioedému) ¹
Poruchy metabolizmu a výživy	
Neznáme:	Metabolická acidóza ¹
Psychické poruchy	
Menej časté:	Úzkosť, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesť hlavy
Menej časté:	Závrat
Poruchy oka	
Menej časté:	Katarakta, makulopatia
Zriedkavé:	Optická neuritída
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté:	Hluchota
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté:	Laryngeálna bolesť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté:	Hnačka, zápcha, vracanie, nauzea, bolesť brucha, abdominálna distenzia, dyspepsia
Menej časté:	Gastrointestinálne krvácanie, vred žalúdka (vrátane mnohopočetných vredov), vred dvanástnika, gastritída
Zriedkavé:	Ezofagitída
Neznáme:	Gastrointestinálna perforácia ¹ , akútna pankreatitída ¹
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté:	Zvýšenie aminotransferáz
Menej časté:	Hepatitída, cholelitiáza
Neznáme:	Zlyhanie pečene ^{1, 2}
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté:	Exantém, svrbenie
Menej časté:	Porucha pigmentácie
Zriedkavé:	Reakcia na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS)
Neznáme:	Stevensov-Johnsonov syndróm ¹ , precitlivenosť, vaskulitída ¹ , urtikária ¹ , multiformný erytém ¹ , alopecia ¹ , toxická epidermálna nekrolýza (TEN) ¹
Poruchy obličiek a močových ciest	
Veľmi časté:	Zvýšenie kreatinínu v krvi
Časté:	Proteinúria
Menej časté:	Porucha obličkových tubulov ² (získaný Fanconiho syndróm), glykozúria
Neznáme:	Akútne zlyhanie obličiek ^{1, 2} , tubulointersticiálna nefritída ¹ , nefrolitiáza ¹ , renálna tubulárna nekróza ¹
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Menej časté:	Pyrexia, edém, únava

¹ Nežiaduce reakcie hlásené z praxe od uvedenia na trh. Sú získané zo spontánnych hlásení, pri ktorých nie je vždy možné spoľahlivo stanoviť frekvenciu alebo príčinný vzťah k expozícii lieku.

² Boli hlásené ťažké stavy spojené so zmenami vedomia v kontexte hyperamonemickej encefalopatie.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Žlčové kamene a s nimi súvisiace poruchy žlčových ciest boli hlásené asi u 2 % pacientov. Zvýšenie pečeňových aminotransferáz bolo hlásené ako nežiaduca reakcia na liek u 2 % pacientov. Zvýšenie aminotransferáz na viac ako 10-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia, naznačujúce hepatitídu, bolo menej časté (0,3 %). V rámci skúseností po uvedení na trh sa pri deferasiroxe zaznamenalo zlyhanie pečene, niekedy fatálne (pozri časť 4.4). Po uvedení lieku na trh boli zaznamenané hlásenia o metabolickej acidóze. Väčšina z týchto pacientov mala poškodenie obličiek, renálnu tubulopatiu (Fanconiho syndróm) alebo hnačku alebo stavy, pri ktorých je porucha acidobázickej rovnováhy známou komplikáciou (pozri časť 4.4). Pozorovali sa prípady závažnej akútnej pankreatitídy bez zdokumentovaného základného ochorenia žlčových ciest. Tak ako pri liečbe inými chelátormi železa, bola u pacientov liečených deferasiroxom menej často pozorovaná strata sluchu pri vysokých frekvenciách a zákaly očnej šošovky (začínajúce katarakty) (pozri časť 4.4).

Klírens kreatinínu pri preťažení železom spôsobenom transfúziami

V retrospektívnej metaanalýze údajov 2 102 dospelých a pediatrických pacientov s beta talasémiou s preťažením železom spôsobeným transfúziami, ktorí boli liečení dispergovateľnými tabletami deferasiroxu v dvoch randomizovaných a štyroch otvorených štúdiách trvajúcich až päť rokov, sa počas prvého roku liečby pozoroval priemerný pokles klírensu kreatinínu o 13,2 % u dospelých pacientov (95 % IS: -14,4 % až -12,1 %; n=935) a o 9,9 % u pediatrických pacientov (95% IS: -11,1 % až - 8,6 %; n=1 142). Ďalší pokles priemerných hodnôt klírensu kreatinínu sa nepozoroval u 250 pacientov, ktorí sa sledovali až do piatich rokov.

Klinická štúdia u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií

V štúdií trvajúcej 1 rok u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií a preťažením železom (dispergovateľné tablety v dávke 10 mg/kg/deň) boli hnačka (9,1 %), exantém (9,1 %) a nauzea (7,3 %) najčastejšími nežiaducimi udalosťami súvisiacimi so skúšaným liekom. Abnormálne hodnoty kreatinínu v sére sa zaznamenali u 5,5 % a klírensu kreatinínu u 1,8 % pacientov. Zvýšenie pečeňových aminotransferáz na viac ako 2-násobok východiskovej hodnoty a 5-násobok hornej hranice normálnych hodnôt sa zaznamenalo u 1,8 % pacientov.

Pediatrická populácia

V dvoch klinických štúdiách u pediatrických pacientov liečených deferasiroxom počas až 5 rokov nebol ovplyvnený rast a pohlavný vývin (pozri časť 4.4).

Hnačka je hlásená častejšie u pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov, ako u starších pacientov.

Obličková tubulopatia sa zaznamenala hlavne u detí a dospievajúcich s beta talasémiou liečených deferasiroxom. V hláseniach po uvedení lieku na trh sa vyskytla veľká časť prípadov metabolickej acidózy u detí v spojitosti s Fanconiho syndrómom.

Bola hlásená akútna pankreatitída, obzvlášť u detí a dospievajúcich.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Včasné prejavy akútneho predávkovania sú tráviace problémy ako bolesť brucha, hnačka, nevoľnosť a vracanie. Boli hlásené i poruchy obličiek a pečene vrátane prípadov zvýšených pečeňových enzýmov a kreatinínu, ktoré sa znormalizovali po ukončení liečby. Jednorazovo chybné podaná dávka 90 mg/kg deferasiroxu viedla k Fanconiho syndrómu, ktorý ustúpil po liečbe.

Špecifické antidótum pre deferasirox neexistuje. Môžu byť indikované štandardné postupy liečby predávkovania, ako aj symptomatická liečba, podľa toho, ako je to z lekárskeho hľadiska vhodné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky tvoriace cheláty so železom, ATC kód: V03AC03

Mechanizmus účinku

Deferasirox je perorálne účinný chelátor, ktorý je vysoko selektívny pre železo (III). Je to trojdonorový ligand, ktorý viaže železo s vysokou afinitou v pomere 2:1. Deferasirox podporuje vylučovanie železa, primárne stolicou. Deferasirox má nízku afinitu k zinku a medi, a preto nevyvoláva trvalý pokles hladín týchto kovov v sére.

Farmakodynamické účinky

V metabolickej štúdií bilancie železa u dospelých pacientov s preťažením železom pri talasémii, deferasirox v denných dávkach 10, 20 a 40 mg/kg (vo forme dispergovateľných tabliet), vyvolával v priemere čisté vylučovanie 0,119, 0,329 a 0,445 mg Fe/kg telesnej hmotnosti/deň.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdie klinickej účinnosti sa vykonali s EXJADE vo forme dispergovateľných tabliet (nižšie uvedené ako deferasirox). V porovnaní s deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet je dávka deferasiroxu v granuláte o 34% nižšia ako dávka deferasiroxu v dispergovateľných tabletách, zaokrúhlene na najbližšiu celú tabletu (pozri časť 5.2).

Deferasirox sa skúšal u 411 dospelých (vek ≥ 16 rokov) a 292 pediatrických pacientov (vo veku 2 až <16 rokov) s chronickým preťažením železom spôsobeným krvnými transfúziami. Z pediatrických pacientov 52 bolo vo veku 2 až 5 rokov. Základné ochorenia vyžadujúce transfúzie zahŕňali beta talasémiu, kosáčikovitú anémiu a iné vrodené a získané anémie (myelodysplastické syndrómy [MDS], Diamondov-Blackfanov syndróm, aplastickú anémiu a iné veľmi zriedkavé anémie).

Denná liečba deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet dávkami 20 a 30 mg/kg počas jedného roka u dospelých a pediatrických pacientov s beta talasémiou, ktorí často dostávali transfúzie, viedla k zníženiu indikátorov celkového obsahu železa v organizme; koncentrácia železa v pečeni sa znížila v priemere o približne -0,4 a -8,9 mg Fe/g pečene (hmotnosť sušiny získanej biopsiou (dw, dry weight)) a sérový feritín sa znížil v priemere o približne -36 a -926 $\mu\text{g/l}$. Pri rovnakých dávkach bol pomer vylučovania železa: príjmu železa 1,02 (udávaná čistá bilancia železa) a 1,67 (udávaná čistá hodnota eliminácie železa). Deferasirox vyvolal podobnú odpoveď u pacientov s preťažením železom pri iných anémiách. Denné dávky 10 mg/kg (vo forme dispergovateľných tabliet) počas jedného roka by mohli udržať hladinu železa v pečeni a sérového feritínu a indukovať vyrovnanú bilanciu železa u pacientov, ktorí dostávajú občasné transfúzie alebo výmenné transfúzie. Sérový feritín hodnotený pri každej mesačnej kontrole odrážal zmeny koncentrácie železa v pečeni, čo naznačuje, že zmeny hodnôt sérového feritínu sa dajú použiť na sledovanie odpovede na liečbu. Obmedzené klinické údaje (29 pacientov s normálnou východiskovou funkciou srdca) pri použití NMR ukazujú, že liečba deferasiroxom v dávke 10-30 mg/kg/deň (vo forme dispergovateľných tabliet) počas 1 roka tiež môže znížiť hladinu železa v srdci (v priemere sa NMR T2* zvýšil z 18,3 na 23,0 milisekúnd).

Základná analýza pilotnej porovnávacej klinickej štúdie s 586 pacientmi s beta talasémiou a preťažením železom spôsobeným transfúziami, nepreukázala noninferioritu dispergovateľných tabliet deferasiroxu oproti deferoxamínu pri analýze celej populácie pacientov. Z následnej analýzy tejto klinickej štúdie vyplynulo, že v podskupine pacientov s koncentráciou železa v pečeni ≥ 7 mg Fe/g dw, ktorí boli liečení dispergovateľnými tabletami deferasiroxu (20 a 30 mg/kg) alebo deferoxamínom (35 až ≥ 50 mg/kg), sa dosiahli kritériá noninferiority. Avšak u pacientov s koncentráciou železa v pečeni <7 mg Fe/g dw, ktorí boli liečení dispergovateľnými tabletami deferasiroxu (5 a 10 mg/kg) alebo deferoxamínom (20 až 35 mg/kg), sa noninferiorita nestanovila pre nepomer v dávkovaní oboch chelátorov. Tento nepomer vznikol, pretože pacienti liečení deferoxamínom smeli zostať na svojej dávke používanej pred klinickou štúdiou, aj keď bola vyššia ako dávka určená protokolom. Na tejto pilotnej klinickej štúdií sa zúčastnilo 56 pacientov mladších ako 6 rokov, z ktorých 28 dostávalo dispergovateľné tablety deferasiroxu.

Z predklinických a klinických štúdií vyplynulo, že deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet môže byť rovnako aktívny ako deferoxamín, keď sa používa v pomere dávok 2:1 (t.j. dávka dispergovateľnej tablety deferasiroxu je číselne rovná polovici dávky deferoxamínu). Pre deferasirox vo forme granulátu možno stanoviť pomer dávok 3:1 (t.j. dávka granulátu deferasiroxu je číselne rovná jednej tretine dávky deferoxamínu). Toto odporúčanie pre dávkovanie sa však prospektívne nehodnotilo v klinických štúdiách.

Okrem toho u pacientov s rôznymi zriedkavými anémiami alebo kosáčikovitou anémiou, ktorí mali koncentráciu železa v pečeni ≥ 7 mg Fe/g dw, vyvolal deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet v dávke do 20 a 30 mg/kg zníženie koncentrácie železa v pečeni a sérového feritínu porovnateľné s tým, ktoré sa dosiahlo u pacientov s beta talasémiou.

Placebom kontrolovaná randomizovaná štúdia sa uskutočnila u 225 pacientov s MDS (nízke/int.1-riziko) a preťažením železom spôsobeným transfúziami. Výsledky tejto štúdie naznačujú, že existuje pozitívny vplyv deferasiroxu na prežitie bez udalosti (EFS event-free survival, kompozitný primárny cieľ zahrňujúci nefatálne srdcové alebo hepatálne udalosti) a na hladiny sérového feritínu. Bezpečnostný profil bol konzistentný s predchádzajúcimi štúdiami u dospelých pacientov s MDS.

Počas 5-ročnej observačnej štúdie, v ktorej 267 detí vo veku 2 až <6 rokov (pri zaradení) s transfúznou hemosiderózou dostávalo deferasirox, neboli klinicky významné rozdiely v profile bezpečnosti a znášanlivosti Exjade u pediatrických pacientov vo veku 2 až <6 rokov v porovnaní s celkovou populáciou dospelých a staršou pediatrickou populáciou, vrátane zvýšenia sérového kreatinínu o >33 % a nad hornú hranicu normálneho rozmedzia pri ≥ 2 po sebe nasledujúcich stanoveniach (3,1 %), a zvýšenia alanínaminotransferázy (ALT) na viac ako 5-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (4,3 %). Jednotlivé prípady zvýšenia ALT boli hlásené u 20,0 % a aspartátaminotransferázy u 8,3 % zo 145 pacientov, ktorí ukončili štúdiu.

V štúdiu na stanovenie bezpečnosti filmom obalených a dispergovateľných tabliet deferasiroxu sa 173 dospelých a pediatrických pacientov s talasémiou závislou od transfúzií alebo myelodysplastickým syndrómom liečilo 24 týždňov. Pozoroval sa porovnateľný profil bezpečnosti pri filmom obalených a dispergovateľných tabletkách.

Otvorená randomizovaná štúdia 1:1 sa uskutočnila u 224 pediatrických pacientov s anémiou závislou od transfúzií a s preťažením železom spôsobeným transfúziami vo veku od 2 do <18 rokov za účelom vyhodnotiť compliance liečby, účinnosť a bezpečnosť deferasiroxu vo forme granulátu v porovnaní s dispergovateľnými tabletami. Väčšina pacientov (142, 63,4 %) v štúdií bola s beta talasémiou major, 108 (48,2 %) pacientov predtým neužívalo chelátovú liečbu železom (ICT, iron chelation therapy) (priemerný vek 2 roky, 92,6 % vo veku od 2 do <10 rokov) a 116 pacientov (51,8 %) bolo predliečených s ICT (priemerný vek 7,5 roka, 71,6 % vo veku od 2 do <10 rokov) z ktorých 68,1 % už predtým dostávalo deferasirox. V primárnej analýze vykonanej u pacientov bez predchádzajúcej liečby bola po 24 týždňoch miera compliance 84,26 % v skupine s deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet a 86,84 % v skupine s deferasiroxom vo forme granulátu, bez štatisticky významného rozdielu. Podobne sa nezistil štatisticky významný rozdiel v priemerných zmenách oproti východiskovým hodnotám v hladinách feritínu v sére (SF) medzi dvomi liečebnými skupinami (-171,52 $\mu\text{g/l}$ [95% IS: -517,40; 174,36] pre formu dispergovateľné tablety [DT] a 4,84 $\mu\text{g/l}$ [95% IS: -333,58; 343,27] pre formu granulát, rozdiel medzi priemermi [granulát – DT] 176,36 $\mu\text{g/l}$ [95% IS: -129,00; 481,72], obojstranná hodnota $p = 0,25$). Štúdia dospela k záveru že compliance a účinnosť liečby sa v rozdielnych časových úsekoch (24 a 48 týždňov) nelíšila medzi deferasirox granulátom a deferasirox dispergovateľnými tabletami. Bezpečnostný profil bol celkovo porovnateľný medzi formou granulát a dispergovateľné tablety.

U pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií a s preťažením železom, sa liečba deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet vyhodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií, trvajúcej 1 rok. Štúdia porovnala účinnosť dvoch rôznych režimov liečby deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet (začiatkové dávky 5 a 10 mg/kg/deň, 55 pacientov v každej skupine liečby) a zodpovedajúceho placeba (56 pacientov). Do štúdie bolo zaradených 145 dospelých a 21 pediatrických pacientov. Primárnym parametrom účinnosti bola zmena koncentrácie železa v pečeni (LIC) po 12 mesiacoch liečby oproti východiskovým hodnotám. Jedným zo sekundárnych parametrov účinnosti bol rozdiel feritínu v sére medzi východiskovou hodnotou a štvrtým kvartálom. Pri začiatkovej dávke 10 mg/kg/deň vyvolal deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet zníženie indikátorov celkového železa v organizme. V priemere sa koncentrácia železa v pečeni znížila o 3,80 mg Fe/g dw u pacientov liečených dispergovateľnými tabletami deferasiroxu (začiatková dávka 10 mg/kg/deň) a zvýšila o 0,38 mg Fe/g dw u pacientov, ktorým bolo podávané placebo ($p < 0,001$). V priemere sa feritín v sére znížil o 222,0 $\mu\text{g/l}$ u pacientov liečených dispergovateľnými tabletami deferasiroxu (začiatková dávka 10 mg/kg/deň) a zvýšil o 115 $\mu\text{g/l}$ u pacientov, ktorým bolo podávané placebo ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

EXJADE granulát vykazuje vyššiu biologickú dostupnosť ako EXJADE vo forme dispergovateľných tabliet. Po úprave liekovej sily bol granulát (4 x90 mg sila) ekvivalentný s dispergovateľnými tabletami EXJADE (500 mg sila) s ohľadom na plochu pod krivkou plazmatickej koncentrácie v čase (AUC) v podmienkach na lačno. C_{max} sa zvýšila o 34 % (90% IS: 27,9 % - 40,3 %); avšak analýza pomeru klinickej expozície k odpovedi nepreukázala žiadny dôkaz o klinicky relevantnom účinku takéhoto zvýšenia.

Absorpcia

Deferasirox (vo forme dispergovateľných tabliet) sa absorbuje po perorálnom podaní a medián doby dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) je približne 1,5 až 4 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť (AUC) deferasiroxu (vo forme dispergovateľných tabliet) je približne 70 % v porovnaní s intravenóznym podaním. Absolútna biologická dostupnosť granulátu nebola stanovená. Biologická dostupnosť granulátu deferasiroxu je o 52 % vyššia ako u dispergovateľných tabliet.

Štúdia vplyvu jedla u zdravých dobrovoľníkov, zahŕňajúca podanie granulátu v podmienkach na lačno a s jedlom s nízkym obsahom tuku (obsah tuku = približne 30 % kalórií) alebo s vysokým obsahom tuku (obsah tuku >50 % kalórií), preukázala, že hodnoty AUC a C_{max} boli po jedle s nízkym obsahom tuku mierne znížené (o 10 % a 11 %, v uvedenom poradí). Po jedle s vysokým obsahom tuku boli iba hodnoty AUC mierne zvýšené (o 18 %). Keď bol granulát podávaný s jablkovou šťavou alebo s jogurtom, účinok jedla nebol prítomný.

Distribúcia

Deferasirox sa vo veľkej miere (99 %) viaže na bielkoviny plazmy, takmer výlučne na sérový albumín a má malý distribučný objem, u dospelých približne 14 litrov.

Biotransformácia

Hlavná metabolická dráha deferasiroxu je glukuronidácia s následným vylučovaním do žlče. Pravdepodobne dochádza k dekonjugácii glukuronidov v čreve a následnej reabsorpcii (enterohepatálny cyklus): v štúdií so zdravými dobrovoľníkmi vyvolalo podanie cholestyramínu po jednorazovej dávke deferasiroxu pokles expozície deferasiroxu (AUC) o 45 %.

Glukuronidácia deferasiroxu prebieha prostredníctvom UGT1A1 a v menšej miere UGT1A3. Zdá sa, že cytochrómom CYP450 katalyzovaný (oxidačný) metabolizmus deferasiroxu je u ľudí menej významný (približne 8 %). Inhibícia metabolizmu deferasiroxu hydroxymočovinou *in vitro* sa nepozorovala.

Eliminácia

Deferasirox a jeho metabolity sa primárne vylučujú stolicou (84 % dávky). Vylučovanie deferasiroxu a jeho metabolitov obličkami je minimálne (8 % dávky). Priemerný polčas eliminácie ($t_{1/2}$) bol v rozmedzí od 8 do 16 hodín. Na vylučovaní deferasiroxu žľou sa podieľajú prenášače MRP2 a MXR (BCRP).

Linearita/nelinearita

C_{max} a AUC_{0-24h} deferasiroxu sa zvyšujú v závislosti od dávky približne lineárne až do dosiahnutia rovnovážneho stavu. Pri opakovanom podávaní stúpa akumulčný faktor expozície z 1,3 na 2,3.

Charakteristika pacientov

Pediatrickí pacienti

Celková expozícia deferasiroxu u dospievajúcich (12 až ≤ 17 rokov) a detí (2 až < 12 rokov) po jednorazovom a opakovanom podávaní bola nižšia ako u dospelých pacientov. U detí mladších ako 6 rokov bola expozícia o približne 50 % nižšia ako u dospelých. Keďže dávkovanie sa individuálne upravuje podľa terapeutickej odpovede, nepredpokladá sa, že to bude mať klinické dôsledky.

Pohlavie

Ženy majú mierne nižší zdanlivý klírens (o 17,5 %) deferasiroxu v porovnaní s mužmi. Keďže dávkovanie sa individuálne upravuje podľa terapeutickej odpovede, nepredpokladá sa, že to bude mať klinické dôsledky.

Starší pacienti

Farmakokinetika deferasiroxu sa nesledovala u starších pacientov (vo veku 65 rokov alebo viac).

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Farmakokinetika deferasiroxu sa nesledovala u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Farmakokinetiku deferasiroxu neovplyvnili hladiny pečeňových aminotransferáz do 5-násobku hornej hranice normálneho rozmedzia.

V klinickej štúdií, v ktorej sa použili jednorazové dávky 20 mg/kg dispergovateľných tabliet deferasiroxu, sa priemerná expozícia zvýšila o 16 % u osôb s ľahkou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) a o 76 % u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) oproti osobám s normálnou funkciou pečene. Priemerná C_{max} deferasiroxu u osôb s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa zvýšila o 22 %. Expozícia sa zvýšila 2,8-násobne u jednej osoby s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Hlavnými zisteniami boli toxicita pre obličky a zákal očnej šošovky (katarakta). Podobné zistenia boli pozorované u novorodencov a mláďat zvierat. Toxicita pre obličky sa vysvetľuje najmä depriváciou železa u zvierat, ktoré neboli predtým preťažené železom.

Testy genotoxicity *in vitro* boli negatívne (Amesov test, test chromozómových aberácií), hoci deferasirox v letálnych dávkach *in vivo* vyvolal tvorbu mikronukleov v kostnej dreni, ale nie v pečeni potkanov, ktoré neboli zaťažené železom. Žiadne takéto účinky sa nepozorovali u potkanov, ktoré boli vopred zaťažené železom. Deferasirox nebol karcinogénny pri podávaní potkanom v 2-ročnej štúdií a transgenickým p53^{+/-} heterozygotným myšiam v 6-mesačnej štúdií.

Potenciál pre reprodukčnú toxicitu sa hodnotil u potkanov a králikov. Deferasirox nebol teratogénny, ale pri vysokých dávkach, silno toxických pre matku nepreťaženú železom, vyvolal u potkanov zvýšený výskyt zmien skeletu a mŕtvo narodených mláďat. Deferasirox nemal iné účinky na fertilitu alebo reprodukciu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
krospovidón
povidón
magnéziumstearát
koloidný oxid kremičitý bezvodý
poloxamér

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vrecká z polyetyléntereftalátu (PET)/hliník/polyetylénovej fólie (PE)

Jednotlivé balenia obsahujúce 30 vreciek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EXJADE 90 mg granulát
EU/1/06/356/020

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

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. august 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. apríl 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

EXJADE 90 mg, 180 mg a 360 mg filmom obalené tablety

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

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

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

EXJADE 90 mg, 180 mg a 360 mg granulát

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí informovať Európsku agentúru pre lieky a CHMP o výsledkoch programu dohľadu v každom členskom štáte.

Pred uvedením EXJADE na trh sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii v každom členskom štáte dohodnúť s národnou kompetentnou autoritou na obsahu a formáte edukačného programu, vrátane komunikačného média, formy distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu.

Cieľom edukačného programu je oboznámiť zdravotníckych pracovníkov a pacientov, ako minimalizovať riziko:

- nedodržiavania liečby a biologického sledovania
- chyby v medikácii spôsobené prechodom medzi EXJADE filmom obalenými tabletami/granulátom a generickými verziami dispergovateľných tabliet deferasiroxi

Riziko chýb v medikácii je v dôsledku prechodu medzi EXJADE filmom obalenými tabletami/granulátom a generickým deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet dostupných na trhu rôznymi držiteľmi rozhodnutia o registrácii a prípadne v závislosti na koexistencii týchto liekových foriem na národnej úrovni. Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby bol v každom členskom štáte v čase uvedenia EXJADE na trh, všetkým zdravotníckym pracovníkom a pacientom, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať, vydávať a užívať EXJADE, poskytnutý nasledovný edukačný súbor pre všetky dostupné liekové formy (EXJADE filmom obalené tablety a EXJADE granulát) pre všetky indikácie:

- edukačný materiál pre lekára
- balík informácií pre pacienta.

Dodatočná pravidelná distribúcia sa má uskutočniť najmä v prípade podstatných zmien údajov o bezpečnosti v informácii o lieku, odôvodňujúcich aktualizáciu edukačných materiálov.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii bude musieť používať pre všetky liekové formy (filmom obalené tablety a granulát) odlišné vonkajšie balenie, blistre a tablety.

Edukačný materiál pre lekára má obsahovať:

- súhrn charakteristických vlastností lieku
- príručku pre zdravotníckych pracovníkov (ktorá zahŕňa aj kontrolný zoznam pre lekára)

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky prípadne v závislosti na koexistencii liekových foriem deferasiroxu na národnej úrovni:

- Popis dostupných liekových foriem deferasiroxu (EXJADE filmom obalené tablety a granulát) v EU
 - Rozdielny dávkovací režim
 - Rozdielne podmienky používania
- Tabuľka konverzie dávky EXJADE filmom obalených tabliet/granulátu a EXJADE dispergovateľných tabliet ako referencia pri zmene liečby medzi EXJADE filmom obalenými tabletami/granulátom a generickými verziami deferasiroxu vo forme dispergovateľných tabliet.
- Odporúčané dávky a pokyny pri začatí liečby
- Potreba monitorovať sérový feritín každý mesiac.

- Informáciu, že deferasirox vyvoláva u niektorých pacientov zvýšenie sérového kreatinínu.
 - Potreba monitorovať sérový kreatinín:
 - Dvakrát pred začatím liečby.
 - Každý týždeň počas prvého mesiaca od začatia liečby alebo od úpravy liečby.
 - Následne každý mesiac.
 - Potreba znížiť dávku o 10 mg/kg, ak sa zvýši sérový kreatinín:
 - Dospelí pacienti: >33 % nad východiskovú hodnotu a klírens kreatinínu <LLN (dolná hranica normálneho rozmedzia) (90 ml/min).
 - Pediatrickí pacienti: buď >ULN (horná hranica normálneho rozmedzia) alebo klírens kreatinínu sa zníži <LLN pri dvoch po sebe nasledujúcich návštevách.
 - Potreba prerušiť liečbu po znížení dávky, ak sa sérový kreatinín zvýši:
 - Dospelí a pediatrickí pacienti: zostáva >33 % nad východiskovou hodnotou alebo klírens kreatinínu <LLN (90 ml/min).
 - Potreba zvážiť biopsiu obličiek:
 - Keď je sérový kreatinín zvýšený a ak sa zistila ďalšia abnormalita (napr. proteinúria, príznaky Fanconiho syndrómu).
- Dôležitosť stanovenia klírnsu kreatinínu.
- Krátky prehľad metód stanovenia klírnsu kreatinínu.
- Informácia, že zvýšenie sérových aminotransferáz sa môže vyskytnúť u pacientov liečených EXJADE.
 - Potreba testov funkcie pečene pred liečbou, potom v mesačných intervaloch alebo častejšie, ak je to klinicky indikované.
 - Nepredpisovať pacientom s už prítomným závažným ochorením pečene.
 - Potreba prerušiť liečbu, ak sa zistilo pretrvávajúce a progredujúce zvýšenie pečňových enzýmov.
- Potreba testovať sluch a zrak každý rok.

- Potreba tabuľky s pokynmi, upozorňujúcej na stanovenia sérového kreatinínu, klírnsu kreatinínu, proteinúrie, pečňových enzýmov a feritínu pred liečbou, napr.:

Pred začatím liečby	
Sérový kreatinín v deň – X	Hodnota 1
Sérový kreatinín v deň – Y	Hodnota 2

X a Y sú dni (potrebne určiť), kedy sa pred liečbou majú vykonať stanovenia.

- Upozornenie na riziko nadmerného chelatačného účinku a potrebu obozretného monitorovania hladín sérového feritínu a funkcií obličiek a pečene.
- Pravidlá pre úpravu dávky a prerušenie liečby pri dosiahnutí cieľovej hladiny sérového feritínu +/- koncentrácie železa v pečeni.
- Odporúčania pre liečbu syndrómov talasémie nezávislej od transfúzií (NTDT):
 - Informácia, že pri liečbe NTDT pacientov sa odporúča iba jeden cyklus liečby
 - Upozornenie na potrebu obozretného monitorovania koncentrácie železa v pečeni a sérového feritínu v pediatrickej populácii
 - Upozornenie na v súčasnosti nezmáme dopady dlhodobej liečby na bezpečnosť v pediatrickej populácii

Balík informácií pre pacienta má obsahovať:

- písomnú informáciu pre používateľa
- patientskú príručku

Pacientska príručka má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Informácia o nutnosti vykonania pravidelných kontrol sérového kreatinínu, klírensu kreatinínu, proteinúrie, pečenných enzýmov, feritínu a o termínoch kontrol.
- Informácia o tom, že do úvahy môže prísť biopsia obličiek, ak sa vyskytnú významné abnormality funkcie obličiek.
- Dostupnosť viacerých perorálnych liekových foriem (napr. filmom obalené tablety, granulát a generické verzie deferasiroxu vo forme dispergovateľných tabliet) a hlavné rozdiely medzi nimi (t.j. rozdielny dávkovací režim, rozdielne podmienky používania, najmä s ohľadom na jedlo)

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): na vyhodnotenie dlhodobej expozície a bezpečnosti deferasiroxu vo forme dispergovateľných a filmom obalených tabliet má držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku vykonať observačnú kohortnú štúdiu, vykonanú podľa protokolu schváleného CHMP u pediatrických pacientov s talasémiou nezávislou od transfúzií starších ako 10 rokov, u ktorých je deferoxamín kontraindikovaný alebo nevhodný. Správa z klinickej štúdie má byť predložená do	Júl 2025

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
ŠKATULE A JEDNOTLIVÉHO BALENIA**

1. NÁZOV LIEKU

Exjade 90 mg filmom obalené tablety
deferasirox

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 90 mg deferasiroxu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

30 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/356/011	30 filmom obalených tabliet
EU/1/06/356/012	90 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Exjade 90 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA SPOLOČNÉHO BALENIA (vrátane blue box)**

1. NÁZOV LIEKU

Exjade 90 mg filmom obalené tablety
deferasirox

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 90 mg deferasiroxu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

Multibalenie: 300 (10 balení po 30) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/06/356/013

300 (10 balení po 30) filmom obalených tablet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Exjade 90 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA (bez blue box)

1. NÁZOV LIEKU

Exjade 90 mg filmom obalené tablety

deferasirox

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 90 mg deferasiroxu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

30 filmom obalených tabliet. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/06/356/013

300 (10 balení po 30) filmom obalených tablet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Exjade 90 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Exjade 90 mg filmom obalené tablety

deferasirox

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
ŠKATULE A JEDNOTLIVÉHO BALENIA**

1. NÁZOV LIEKU

Exjade 180 mg filmom obalené tablety
deferasirox

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 180 mg deferasiroxu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

30 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/356/014	30 filmom obalených tabliet
EU/1/06/356/015	90 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Exjade 180 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA SPOLOČNÉHO BALENIA (vrátane blue box)**

1. NÁZOV LIEKU

Exjade 180 mg filmom obalené tablety
deferasirox

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 180 mg deferasiroxu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

Multibalenie: 300 (10 balení po 30) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/06/356/016

300 (10 balení po 30) filmom obalených tablet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Exjade 180 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA (bez blue box)

1. NÁZOV LIEKU

Exjade 180 mg filmom obalené tablety

deferasirox

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 180 mg deferasiroxu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

30 filmom obalených tabliet. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/06/356/016

300 (10 balení po 30) filmom obalených tablet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Exjade 180 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Exjade 180 mg filmom obalené tablety

deferasirox

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
ŠKATULEA JEDNOTLIVÉHO BALENIA**

1. NÁZOV LIEKU

Exjade 360 mg filmom obalené tablety
deferasirox

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 360 mg deferasiroxu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

30 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/356/017	30 filmom obalených tabliet
EU/1/06/356/018	90 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Exjade 360 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA SPOLOČNÉHO BALENIA (vrátane blue box)**

1. NÁZOV LIEKU

Exjade 360 mg filmom obalené tablety
deferasirox

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 360 mg deferasiroxu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

Multibalenie: 300 (10 balení po 30) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/06/356/019

300 (10 balení po 30) filmom obalených tablet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Exjade 360 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA (bez blue box)

1. NÁZOV LIEKU

Exjade 360 mg filmom obalené tablety

deferasirox

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 360 mg deferasiroxu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

30 filmom obalených tabliet. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/06/356/019

300 (10 balení po 30) filmom obalených tablet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Exjade 360 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Exjade 360 mg filmom obalené tablety

deferasirox

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Exjade 90 mg granulát vo vrecku
deferasirox

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každé vrecko obsahuje 90 mg deferasiroxu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

30 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/356/020 30 vreciek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Exjade 90 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECKÁ**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Exjade 90 mg granulát
deferasirox
Na vnútorné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

162 mg

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Exjade 180 mg granulát vo vrecku
deferasirox

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každé vrecko obsahuje 180 mg deferasiroxu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

30 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/356/021 30 vreciek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Exjade 180 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECKÁ**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Exjade 180 mg granulát
deferasirox
Na vnútorné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

324 mg

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Exjade 360 mg granulát vo vrecku
deferasirox

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každé vrecko obsahuje 360 mg deferasiroxu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

30 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/356/022 30 vreciek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Exjade 360 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECKÁ**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Exjade 360 mg granulát
deferasirox
Na vnútorné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

648 mg

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

EXJADE 90 mg filmom obalené tablety EXJADE 180 mg filmom obalené tablety EXJADE 360 mg filmom obalené tablety deferasirox

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je EXJADE a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete EXJADE
3. Ako užívať EXJADE
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať EXJADE
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je EXJADE a na čo sa používa

Čo je EXJADE

EXJADE obsahuje liečivo nazvané deferasirox. Je to chelátor železa, čo je liek používaný na odstraňovanie nadbytku železa z tela (označuje sa tiež ako preťaženie železom). Zachytáva a odstraňuje nadbytočné železo, ktoré sa potom vylučuje hlavne stolicou.

Na čo sa EXJADE používa

Opakované krvné transfúzie môžu byť potrebné u pacientov s rôznymi druhmi málokrvnosti (napríklad talasémiou, kosáčikovitou anémiou alebo myelodysplastickým syndrómom (MDS)). Opakované transfúzie krvi však môžu vyvolať hromadenie nadbytočného železa. Dochádza k tomu, pretože krv obsahuje železo a vaše telo nemá prirodzený spôsob ako sa zbaviť nadbytočného železa, ktoré dostávate krvnými transfúziami. U pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií sa časom tiež môže vyvinúť preťaženie železom, najmä ako dôsledok zvýšeného vstrebávania železa z potravy, ako reakcie na nízky počet krviniek. Nadbytočné železo môže časom poškodiť dôležité orgány, ako je pečeň a srdce. Lieky nazývané *chelátory železa* sa používajú na odstraňovanie nadbytočného železa a na zníženie rizika poškodenia orgánov železom.

EXJADE sa používa na liečbu chronického preťaženia železom, spôsobeného častými krvnými transfúziami u pacientov s beta talasémiou major vo veku 6 rokov a viac.

EXJADE sa tiež používa na liečbu chronického preťaženia železom, keď liečba deferoxamínom je kontraindikovaná alebo nevhodná u pacientov s beta talasémiou major s chronickým preťažením železom spôsobeným zriedkavými krvnými transfúziami, u pacientov s inými druhmi anémie a u detí vo veku 2 až 5 rokov.

EXJADE sa tiež používa na liečbu pacientov vo veku 10 rokov a starších, ktorí majú preťaženie železom súvisiace s talasemickými syndrómami, ale ktorí nie sú závislí od transfúzií a liečba deferoxamínom kontraindikovaná alebo nevhodná.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete EXJADE

Neužívajte EXJADE

- ak ste alergický na deferasirox alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak sa vás to týka, **povedzte to svojmu lekárovi skôr, ako užijete EXJADE**. Ak si myslíte, že môžete byť alergický, poraďte sa so svojim lekárom.
- ak máte stredne ťažké alebo ťažké ochorenie obličiek.
- ak v súčasnosti užívate akékoľvek iné lieky obsahujúce chelátor železa.

Užívanie EXJADE sa neodporúča

- ak máte pokročilý stupeň myelodysplastického syndrómu (MDS; zníženie tvorby krviniek v kostnej dreni) alebo máte pokročilú rakovinu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať EXJADE, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte ťažkosti s obličkami alebo pečeňou.
- ak máte ťažkosti so srdcom spôsobené preťažením železom.
- ak si všimnete výrazné zníženie objemu vylúčeného moču (príznak ťažkostí s obličkami).
- ak sa u vás objavia rozsiahle kožné vyrážky, alebo ťažkosti s dýchaním a závraty alebo opuch, najmä tváre a krku (príznaky závažnej alergickej reakcie, pozri aj časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- ak sa u vás vyskytne kombinácia ktorýchkoľvek z nasledujúcich prejavov: vyrážky, červená koža, pľuzgier na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, vysoká horúčka, príznaky podobné chrípke, zväčšené lymfatické uzliny (prejavy závažnej kožnej reakcie, pozri aj časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- ak sa u vás vyskytne kombinácia ospalosti, bolesti v pravej hornej časti brucha, zožltnutia alebo prehlbujúceho sa žltého sfarbenia kože alebo očí a tmavého moču (príznaky ťažkostí s pečeňou).
- ak máte ťažkosti s uvažovaním, zapamätaním si informácií alebo s riešením problémov, ste menej ostražitý alebo nie pri plnom vedomí alebo sa cítite veľmi ospalý a máte málo energie (prejavy vysokých hladín amoniaku v krvi, ktoré môžu súvisieť s problémami pečene alebo obličiek, pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- ak vraciate krv a/alebo máte čiernu stolicu.
- ak vás často bolí brucho, najmä po jedle alebo po užití EXJADE.
- ak vás často páli záha.
- ak pri vyšetrení krvi máte nízky počet krvných doštičiek alebo bielych krviniek.
- ak máte neostré videnie.
- ak máte hnačku alebo vraciate.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Sledovanie vašej liečby EXJADE

Počas liečby vám budú pravidelne vykonávať testy krvi a moču. Prostredníctvom týchto testov sa bude sledovať množstvo železa vo vašom tele (hladina *feritínu* v krvi), aby sa zistilo, ako EXJADE účinkuje. Testami sa tiež bude sledovať funkcia vašich obličiek (hladina kreatinínu v krvi, prítomnosť bielkoviny v moči) a funkcia pečene (hladina aminotransferáz v krvi). V prípade podozrenia na ťažké poškodenie obličiek vás lekár požiada, aby ste podstúpili biopsiu obličiek. Možno vás vyšetria aj prostredníctvom MRI (zobrazovanie pomocou magnetickej rezonancie), aby sa stanovilo množstvo železa vo vašej pečeni. Váš lekár vezme výsledky týchto testov do úvahy, keď bude rozhodovať o tom, aká dávka EXJADE je pre vás najvhodnejšia a tiež pri rozhodovaní o tom, kedy máte prestať užívať EXJADE.

Ako bezpečnostné opatrenie vám počas liečby každý rok vyšetria zrak a sluch.

Iné lieky a EXJADE

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Platí to najmä pre:

- iné chelátory železa, ktoré sa nesmú užívať s EXJADE,
- antacidá (lieky používané na liečbu pálenia záhy) obsahujúce hliník, ktoré sa nemajú užívať v rovnakú dennú dobu ako EXJADE,
- cyklosporín (používa sa, aby telu zabránil odvrhnúť transplantovaný orgán, alebo pri iných ochoreniach, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickú dermatitíde),
- simvastatín (používa sa zníženie hladiny cholesterolu),
- určité lieky proti bolesti alebo lieky proti zápalu (napríklad aspirín, ibuprofen, kortikosteroidy),
- perorálne bisfosfonáty (používajú sa na liečbu osteoporózy),
- antikoagulanciá (používajú sa na zabránenie alebo liečbu zrážania krvi),
- hormonálnu antikoncepciu (lieky proti otehotneniu),
- bepridil, ergotamín (používajú sa na liečbu srdcových ochorení a migrény),
- repaglinid (používa sa na liečbu cukrovky),
- rifampicín (používa sa na liečbu tuberkulózy),
- fenytoín, fenobarbital, karbamazepín (používajú sa na liečbu epilepsie),
- ritonavir (používa sa na liečbu infekcie HIV),
- paklitaxel (používa sa na liečbu rakoviny),
- teofylín (používa sa na liečbu ochorení dýchacích ciest, napríklad astmy),
- klozapín (používa sa na liečbu psychických ochorení, napríklad schizofrénie),
- tizanidín (používa sa na uvoľnenie svalstva),
- cholestyramín (používa sa na zníženie hladiny cholesterolu v krvi),
- busulfán (používa sa na liečbu pred transplantáciou za účelom zničiť pôvodnú kostnú dreň pred transplantáciou),
- midazolam (používa sa na zmiernenie úzkosti a/alebo problémov so spánkom.

Pri niektorých z týchto liekov môžu byť potrebné ďalšie testy na sledovanie ich hladín v krvi.

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a starší)

EXJADE môžu užívať ľudia vo veku 65 rokov a starší v rovnakej dávke ako ostatní dospelí. U starších pacientov sa môže vyskytnúť viac vedľajších účinkov (najmä hnačka), ako u mladších pacientov. Lekár má u nich dôsledne sledovať vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžadovať úpravu dávky.

Deti a dospievajúci (vo veku 2 až 17 rokov)

EXJADE sa môže použiť u detí a dospievajúcich vo veku 2 rokov a starších, ktorí dostávajú pravidelné transfúzie krvi, a u detí a dospievajúcich vo veku 10 rokov a starších, ktorí nedostávajú pravidelné transfúzie krvi. Keďže títo pacienti rastú, lekár bude upravovať dávku.

EXJADE sa neodporúča u detí mladších ako 2 roky.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Užívanie EXJADE počas tehotenstva sa neodporúča, ak to nie je nevyhnutné.

Ak v súčasnosti používate na zabránenie otehotneniu hormonálnu antikoncepciu, používajte aj ďalší alebo iný druh antikoncepcie (napr. kondóm), pretože EXJADE môže znížiť účinnosť hormonálnych antikoncepčných prostriedkov.

Dojčenie sa počas liečby EXJADE neodporúča.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak máte po užití EXJADE závraty, neved'te vozidlá, nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje, kým sa opäť nebudete cítiť normálne.

EXJADE obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľne množstvo sodíka.

3. Ako užívať EXJADE

Na liečbu EXJADE bude dohliadať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou preťaženia železom, vyvolaným krvnými transfúziami.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko EXJADE užívať

Dávka EXJADE je odvodená od telesnej hmotnosti každého pacienta. Váš lekár vypočíta dávku, ktorú potrebujete, a povie vám, koľko tabliet máte každý deň užívať.

- Zvyčajná denná dávka filmom obalených tabliet EXJADE na začiatku liečby u pacientov, ktorí pravidelne dostávajú krvné transfúzie, je 14 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Vyššiu alebo nižšiu začiatočnú dávku môže váš lekár odporučiť na základe individuálnych požiadaviek na vašu liečbu.
- Zvyčajná denná dávka filmom obalených tabliet EXJADE na začiatku liečby u pacientov, ktorí nedostávajú pravidelne krvné transfúzie, je 7 mg na kilogram telesnej hmotnosti.
- V závislosti od vašej odpovede na liečbu môže váš lekár neskôr upraviť vašu liečbu zvýšením alebo znížením dávky.
- Maximálna odporúčaná denná dávka filmom obalených tabliet EXJADE je:
 - 28 mg na kilogram telesnej hmotnosti u pacientov, ktorí pravidelne dostávajú krvné transfúzie,
 - 14 mg na kilogram telesnej hmotnosti u dospelých pacientov, ktorí nedostávajú pravidelné krvné transfúzie,
 - 7 mg na kilogram telesnej hmotnosti u detí a dospievajúcich, ktorí nedostávajú pravidelné krvné transfúzie.

V niektorých krajinách môže byť deferasirox od iných výrobcov dostupný aj vo forme dispergovateľných tabliet. Ak prechádzate z takýchto dispergovateľných tabliet na EXJADE filmom obalené tablety, vaša dávka sa zmení. Váš lekár vám vypočíta dávku akú potrebujete a povie vám koľko filmom obalených tabliet máte užívať každý deň.

Kedy užívať EXJADE

- Užívajte EXJADE raz denne, každý deň, približne v rovnakom čase s trochou vody.
 - Užívajte filmom obalené tablety nalačno alebo s ľahkým jedlom.
- Užívanie EXJADE v rovnakom čase každý deň vám tiež pomôže zapamätať si, kedy máte užívať tablety.

Pacientom, ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety celé, možno filmom obalené tablety EXJADE rozdrviť a podať im celú dávku roztrúsenú do mäkkého jedla, napr. do jogurtu alebo jablčného pyré. Jedlo treba ihneď a celé skonzumovať a neuchovávať na neskoršie užitie.

Ako dlho užívať EXJADE

Užívajte EXJADE každý deň tak dlho, ako vám to odporučí lekár. Je to dlhodobá liečba, ktorá možno bude trvať mesiace alebo roky. Váš lekár bude pravidelne kontrolovať váš stav, aby si overil, či má liečba želaný účinok (pozri tiež časť 2: Sledovanie vašej liečby EXJADE).

Ak máte otázky o tom, ako dlho užívať EXJADE, porozprávajte sa so svojim lekárom.

Ak užijete viac EXJADE, ako máte

Ak ste užili príliš veľa EXJADE alebo ak niekto iný omylom užije vaše tablety, okamžite sa poraďte so svojím lekárom alebo sa dostavte do nemocnice. Ukážte lekárovi balenie tabliet. Možno bude potrebné okamžité lekárske ošetrovanie. Môžu sa u vás vyskytnúť prejavy ako bolesť brucha, hnačka, nevoľnosť a vracanie a problémy s obličkami alebo pečeňou, ktoré môžu byť závažného charakteru.

Ak zabudnete užiť EXJADE

Ak vynecháte dávku, užite ju hneď, keď si na ňu v ten deň spomeniete. Ďalšiu dávku užite v plánovanom čase. Na ďalší deň neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú/é tabletu/y.

Ak prestanete užívať EXJADE

Neprestaňte užívať EXJADE, dokiaľ vám to neodporučí váš lekár. Ak ukončíte užívanie, nadbytočné železo sa už nebude odstraňovať z vášho tela (pozri tiež vyššie, časť Ako dlho užívať EXJADE).

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierna až stredne silná a vo všeobecnosti vymizne po niekoľkých dňoch až týždňoch liečby.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a vyžadovať si okamžité lekárske ošetrovanie.

Tieto vedľajšie účinky sú menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí) alebo zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí).

- Ak sa u vás objavia rozsiahle kožné vyrážky, alebo ťažkosti s dýchaním a závraty alebo opuch, najmä tváre a krku (príznaky závažnej alergickej reakcie),
- Ak sa u vás vyskytne kombinácia ktorýchkoľvek z nasledujúcich prejavov: vyrážky, červená koža, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, vysoká horúčka, príznaky podobné chrípke, zväčšené lymfatické uzliny (prejavy závažnej kožnej reakcie),
- Ak si všimnete výrazné zníženie objemu vylúčeného moču (príznak ťažkostí s obličkami),
- Ak sa u vás vyskytne kombinácia ospalosti, bolesti v pravej hornej časti brucha, zožltnutia alebo prehlbujúceho sa žltého sfarbenia kože alebo očí a tmavého moču (príznaky ťažkostí s pečeňou),
- Ak máte ťažkosti s uvažovaním, zapamätaním si informácií, alebo s riešením problémov, ste menej ostražitý alebo nie pri plnom vedomí alebo sa cítite veľmi ospalý a máte málo energie (prejavy vysokých hladín amoniaku v krvi, ktoré môžu súvisieť s problémami pečene alebo obličiek a môžu viesť k zmene funkcie mozgu),
- Ak vraciate krv a/alebo máte čiernu stolicu,
- Ak vás často bolí brucho, najmä po jedle alebo po užití EXJADE,
- Ak vás často páli záha,
- Ak u vás dôjde k čiastočnej strate zraku,
- Ak sa u vás vyskytne silná bolesť v hornej časti brucha (pankreatitída),

prestaňte užívať tento liek a okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Niektoré vedľajšie účinky sa môžu stať závažnými.

Tieto vedľajšie účinky sú menej časté

- Ak máte neostré alebo zahmlené videnie,
- Ak sa vám zhorší sluch,

čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- Odchýlky v testoch funkcie obličiek

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- Poruchy tráviacej sústavy, ako je nutkanie na vracanie, vracanie, hnačka, bolesť brucha, plynatosť, zápcha, tráviace ťažkosti
- Kožné vyrážky
- Bolesť hlavy
- Odchýlky v testoch funkcie pečene
- Svrbenie
- Odchýlky v močových testoch (bielkovina v moči)

Ak vám niektorý z týchto účinkov spôsobuje vážne ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- Závrat
- Horúčka
- Bolesť hrdla
- Opuch rúk alebo nôh
- Zmena sfarbenia kože
- Úzkosť
- Porucha spánku
- Únava

Ak vám niektorý z týchto účinkov spôsobuje vážne ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi.

Častosť nie je známa (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

- Pokles počtu buniek, ktoré sa podieľajú na zrážaní krvi (trombocytopenia), počtu červených krviniek (zhoršenie anémie), počtu bielych krviniek (neutropénia), alebo počtu všetkých druhov krviniek (pancytopenia)
- Vypadávanie vlasov
- Obličkové kamene
- Nízky výdaj moču
- Prederavenie žalúdočnej alebo črevnej steny, ktoré môže byť bolestivé a môže spôsobiť nutkanie na vracanie
- Silná bolesť v hornej časti brucha (pankreatitída)
- Abnormálna hladina kyseliny v krvi

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať EXJADE

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Nepoužite balenie, ktoré je poškodené alebo nesie známky nedovoleného zaobchádzania.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo EXJADE obsahuje

Liečivo je deferasirox.

Každá filmom obalená tableta EXJADE 90 mg obsahuje 90 mg deferasiroxu.

Každá filmom obalená tableta EXJADE 180 mg obsahuje 180 mg deferasiroxu.

Každá filmom obalená tableta EXJADE 360 mg obsahuje 360 mg deferasiroxu.

Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, krospovidón, povidón; magnéziumstearát, koloidný oxid kremičitý bezvodý a poloxamér. Obalový materiál tablety obsahuje: hypromelózu, oxid titaničitý (E171), makrogol (4000), mastenec, hlinitý lak indigokarmínu (E132).

Ako vyzerá EXJADE a obsah balenia

EXJADE sa dodáva ako filmom obalené tablety. Filmom obalené tablety sú oválne a obojstranne vypuklé.

- Filmom obalené tablety EXJADE 90 mg sú svetlomodré a majú vyrazené „90“ na jednej a „NVR“ na druhej strane.
- Filmom obalené tablety EXJADE 180 mg sú stredne modré a majú vyrazené „180“ na jednej a „NVR“ na druhej strane.
- Filmom obalené tablety EXJADE 360 mg sú tmavomodré a majú vyrazené „360“ na jednej a „NVR“ na druhej strane.

Každé blistrové balenie obsahuje 30 alebo 90 filmom obalených tabliet. Multibalenia obsahujú 300 (10 balení po 30) filmom obalených tabliet.

Na trh vo vašej krajine nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia alebo liekové sily.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

EXJADE 90 mg granulát vo vrecku
EXJADE 180 mg granulát vo vrecku
EXJADE 360 mg granulát vo vrecku
deferasirox

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je EXJADE a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete EXJADE
3. Ako užívať EXJADE
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať EXJADE
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je EXJADE a na čo sa používa

Čo je EXJADE

EXJADE obsahuje liečivo nazvané deferasirox. Je to chelátor železa, čo je liek používaný na odstraňovanie nadbytku železa z tela (označuje sa tiež ako preťaženie železom). Zachytáva a odstraňuje nadbytočné železo, ktoré sa potom vylučuje hlavne stolicou.

Na čo sa EXJADE používa

Opakované krvné transfúzie môžu byť potrebné u pacientov s rôznymi druhmi málokrvnosti (napríklad talasémiou, kosáčikovitou anémiou alebo myelodysplastickým syndrómom (MDS)). Opakované transfúzie krvi však môžu vyvolať hromadenie nadbytočného železa. Dochádza k tomu, pretože krv obsahuje železo a vaše telo nemá prirodzený spôsob ako sa zbaviť nadbytočného železa, ktoré dostávate krvnými transfúziami. U pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií sa časom tiež môže vyvinúť preťaženie železom, najmä ako dôsledok zvýšeného vstrebávania železa z potravy, ako reakcie na nízky počet krviniek. Nadbytočné železo môže časom poškodiť dôležité orgány, ako je pečeň a srdce. Lieky nazývané *chelátory železa* sa používajú na odstraňovanie nadbytočného železa a na zníženie rizika poškodenia orgánov železom.

EXJADE sa používa na liečbu chronického preťaženia železom, spôsobeného častými krvnými transfúziami u pacientov s beta talasémiou major vo veku 6 rokov a viac.

EXJADE sa tiež používa na liečbu chronického preťaženia železom, keď liečba deferoxamínom je kontraindikovaná alebo nevhodná u pacientov s beta talasémiou major s chronickým preťažením železom spôsobeným zriedkavými krvnými transfúziami, u pacientov s inými druhmi anémie a u detí vo veku 2 až 5 rokov.

EXJADE sa tiež používa na liečbu pacientov vo veku 10 rokov a starších, ktorí majú preťaženie železom súvisiace s talasemickými syndrómami, ale ktorí nie sú závislí od transfúzií a liečba deferoxamínom je u nich kontraindikovaná alebo nevhodná.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete EXJADE

Neužívajte EXJADE

- ak ste alergický na deferasirox alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak sa vás to týka, **povedzte to svojmu lekárovi skôr, ako užijete EXJADE**. Ak si myslíte, že môžete byť alergický, poraďte sa so svojim lekárom.
- ak máte stredne ťažké alebo ťažké ochorenie obličiek.
- ak v súčasnosti užívate akékoľvek iné lieky obsahujúce chelátor železa.

Užívanie EXJADE sa neodporúča

- ak máte pokročilý stupeň myelodysplastického syndrómu (MDS; zníženie tvorby krviniek v kostnej dreni) alebo máte pokročilú rakovinu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať EXJADE, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte ťažkosti s obličkami alebo pečeňou.
- ak máte ťažkosti so srdcom spôsobené preťažením železom.
- ak si všimnete výrazné zníženie objemu vylúčeného moču (príznak ťažkostí s obličkami).
- ak sa u vás objavia rozsiahle kožné vyrážky, alebo ťažkosti s dýchaním a závraty alebo opuch, najmä tváre a krku (príznaky závažnej alergickej reakcie, pozri aj časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- ak sa u vás vyskytne kombinácia ktorýchkoľvek z nasledujúcich prejavov: vyrážky, červená koža, pľuzgier na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, vysoká horúčka, príznaky podobné chrípke, zväčšené lymfatické uzliny (prejavy závažnej kožnej reakcie, pozri aj časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- ak sa u vás vyskytne kombinácia ospalosti, bolesti v pravej hornej časti brucha, zožltnutia alebo prehlbujúceho sa žltého sfarbenia kože alebo očí a tmavého moču (príznaky ťažkostí s pečeňou).
- ak máte ťažkosti s uvažovaním, zapamätaním si informácií alebo s riešením problémov, ste menej ostražitý alebo nie pri plnom vedomí alebo sa cítite veľmi ospalý a máte málo energie (prejavy vysokých hladín amoniaku v krvi, ktoré môžu súvisieť s problémami pečene alebo obličiek, pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- ak vraciate krv a/alebo máte čiernu stolicu.
- ak vás často bolí brucho, najmä po jedle alebo po užití EXJADE.
- ak vás často páli záha.
- ak pri vyšetrení krvi máte nízky počet krvných doštičiek alebo bielych krviniek.
- ak máte neostré videnie.
- ak máte hnačku alebo vraciate.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Sledovanie vašej liečby EXJADE

Počas liečby vám budú pravidelne vykonávať testy krvi a moču. Prostredníctvom týchto testov sa bude sledovať množstvo železa vo vašom tele (hladina *feritínu* v krvi), aby sa zistilo, ako EXJADE účinkuje. Testami sa tiež bude sledovať funkcia vašich obličiek (hladina kreatinínu v krvi, prítomnosť bielkoviny v moči) a funkcia pečene (hladina aminotransferáz v krvi). V prípade podozrenia na ťažké poškodenie obličiek vás lekár požiada, aby ste podstúpili biopsiu obličiek. Možno vás vyšetria aj prostredníctvom MRI (zobrazovanie pomocou magnetickej rezonancie), aby sa stanovilo množstvo železa vo vašej pečeni. Váš lekár vezme výsledky týchto testov do úvahy, keď bude rozhodovať o tom, aká dávka EXJADE je pre vás najvhodnejšia a tiež pri rozhodovaní o tom, kedy máte prestať užívať EXJADE.

Ako bezpečnostné opatrenie vám počas liečby každý rok vyšetria zrak a sluch.

Iné lieky a EXJADE

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Platí to najmä pre:

- iné chelátory železa, ktoré sa nesmú užívať s EXJADE,
- antacidá (lieky používané na liečbu pálenia záhy) obsahujúce hliník, ktoré sa nemajú užívať v rovnakú dennú dobu ako EXJADE,
- cyklosporín (používa sa, aby telu zabránil odvrhnúť transplantovaný orgán, alebo pri iných ochoreniach, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickej dermatitíde),
- simvastatín (používa sa zníženie hladiny cholesterolu),
- určité lieky proti bolesti alebo lieky proti zápalu (napríklad aspirín, ibuprofen, kortikosteroidy),
- perorálne bisfosfonáty (používajú sa na liečbu osteoporózy),
- antikoagulanciá (používajú sa na zabránenie alebo liečbu zrážania krvi),
- hormonálnu antikoncepciu (lieky proti otehotneniu),
- bepridil, ergotamín (používajú sa na liečbu srdcových ochorení a migrény),
- repaglinid (používa sa na liečbu cukrovky),
- rifampicín (používa sa na liečbu tuberkulózy),
- fenytoín, fenobarbital, karbamazepín (používajú sa na liečbu epilepsie),
- ritonavir (používa sa na liečbu infekcie HIV),
- paklitaxel (používa sa na liečbu rakoviny),
- teofylín (používa sa na liečbu ochorení dýchacích ciest, napríklad astmy),
- klozapín (používa sa na liečbu psychických ochorení, napríklad schizofrénie),
- tizanidín (používa sa na uvoľnenie svalstva),
- cholestyramín (používa sa na zníženie hladiny cholesterolu v krvi),
- busulfán (používa sa na liečbu pred transplantáciou za účelom zničiť pôvodnú kostnú dreň pred transplantáciou),
- midazolam (používa sa na zmiernenie úzkosti a/alebo problémov so spánkom.

Pri niektorých z týchto liekov môžu byť potrebné ďalšie testy na sledovanie ich hladín v krvi.

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a starší)

EXJADE môžu užívať ľudia vo veku 65 rokov a starší v rovnakej dávke ako ostatní dospelí. U starších pacientov sa môže vyskytnúť viac vedľajších účinkov (najmä hnačka), ako u mladších pacientov. Lekár má u nich dôsledne sledovať vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžadovať úpravu dávky.

Deti a dospievajúci (vo veku 2 až 17 rokov)

EXJADE sa môže použiť u detí a dospievajúcich vo veku 2 rokov a starších, ktorí dostávajú pravidelné transfúzie krvi, a u detí a dospievajúcich vo veku 10 rokov a starších, ktorí nedostávajú pravidelné transfúzie krvi. Keďže títo pacienti rastú, lekár bude upravovať dávku.

EXJADE sa neodporúča u detí mladších ako 2 roky.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Užívanie EXJADE počas tehotenstva sa neodporúča, ak to nie je nevyhnutné.

Ak v súčasnosti používate na zabránenie otehotneniu hormonálnu antikoncepciu, používajte aj ďalší alebo iný druh antikoncepcie (napr. kondóm), pretože EXJADE môže znížiť účinnosť hormonálnych antikoncepčných prostriedkov.

Dojčenie sa počas liečby EXJADE neodporúča.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak máte po užití EXJADE závraty, neved'te vozidlá, nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje, kým sa opäť nebudete cítiť normálne.

EXJADE obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo vrecku, t.j. v podstate zanedbateľne množstvo sodíka.

3. Ako užívať EXJADE

Na liečbu EXJADE bude dohliadať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou preťaženia železom, vyvolaným krvnými transfúziami.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko EXJADE užívať

Dávka EXJADE je odvodená od telesnej hmotnosti každého pacienta. Váš lekár vypočíta dávku, ktorú potrebujete, a povie vám, koľko vreciek máte každý deň užívať.

- Zvyčajná denná dávka granulátu EXJADE na začiatku liečby u pacientov, ktorí pravidelne dostávajú krvné transfúzie, je 14 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Vyššiu alebo nižšiu začiatkovú dávku môže váš lekár odporučiť na základe individuálnych požiadaviek na vašu liečbu.
- Zvyčajná denná dávka granulátu EXJADE na začiatku liečby u pacientov, ktorí nedostávajú pravidelne krvné transfúzie, je 7 mg na kilogram telesnej hmotnosti.
- V závislosti od vašej odpovede na liečbu môže váš lekár neskôr upraviť vašu liečbu zvýšením alebo znížením dávky.
- Maximálna odporúčaná denná dávka granulátu EXJADE je:
 - 28 mg na kilogram telesnej hmotnosti u pacientov, ktorí pravidelne dostávajú krvné transfúzie,
 - 14 mg na kilogram telesnej hmotnosti u dospelých pacientov, ktorí nedostávajú pravidelné krvné transfúzie,
 - 7 mg na kilogram telesnej hmotnosti u detí a dospievajúcich, ktorí nedostávajú pravidelné krvné transfúzie.

V niektorých krajinách môže byť deferasirox od iných výrobcov dostupný aj vo forme dispergovateľných tabliet. Ak prechádzate z takýchto dispergovateľných tabliet na EXJADE granulát, vaša dávka sa zmení. Váš lekár vám vypočíta dávku akú potrebujete a povie vám koľko vreciek granulátu máte užívať každý deň.

Deferasirox je dostupný aj vo forme dispergovateľných tabliet ako generické alternatívy. Ak meníte dispergovateľné tablety za tento granulát, budete potrebovať úpravu dávky.

Kedy užívať EXJADE

- Užívajte EXJADE raz denne, každý deň, približne v rovnakom čase s trochou vody.
 - Užívajte granulát buď nalačno alebo s ľahkým jedlom.
- Užívanie EXJADE v rovnakom čase každý deň vám tiež pomôže zapamätať si, kedy máte užívať liek.

EXJADE granulát sa má podať tak, že sa celá dávka zmieša s mäkkým jedlom, napr. jogurtom alebo jablčným pyré. Jedlo treba ihneď a celé skonzumovať a neuchovávať na neskoršie užitie.

Ako dlho užívať EXJADE

Užívajte EXJADE každý deň tak dlho, ako vám to odporučí lekár. Je to dlhodobá liečba, ktorá možno bude trvať mesiace alebo roky. Váš lekár bude pravidelne kontrolovať váš stav, aby si overil, či má liečba želaný účinok (pozri tiež časť 2: Sledovanie vašej liečby EXJADE).

Ak máte otázky o tom, ako dlho užívať EXJADE, porozprávajte sa so svojím lekárom.

Ak užijete viac EXJADE, ako máte

Ak ste užili príliš veľa EXJADE alebo ak niekto iný omylom užije váš granulát, okamžite sa poraďte so svojím lekárom alebo sa dostavte do nemocnice. Ukážte lekárovi balenie granulátu. Možno bude potrebné okamžité lekárske ošetrovanie. Môžu sa u vás vyskytnúť prejavy ako bolesť brucha, hnačka, nevoľnosť a vracanie a problémy s obličkami alebo pečeňou, ktoré môžu byť závažného charakteru.

Ak zabudnete užiť EXJADE

Ak vynecháte dávku, užite ju hneď, keď si na ňu v ten deň spomeniete. Ďalšiu dávku užite v plánovanom čase. Na ďalší deň neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechaný granulát.

Ak prestanete užívať EXJADE

Neprestaňte užívať EXJADE, dokiaľ vám to neodporučí váš lekár. Ak ukončíte užívanie, nadbytočné železo sa už nebude odstraňovať z vášho tela (pozri tiež vyššie, časť Ako dlho užívať EXJADE).

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierna až stredne silná a vo všeobecnosti vymizne po niekoľkých dňoch až týždňoch liečby.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a vyžadovať si okamžité lekárske ošetrovanie.

Tieto vedľajšie účinky sú menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí) alebo zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí).

- Ak sa u vás objavia rozsiahle kožné vyrážky, alebo ťažkosti s dýchaním a závraty alebo opuch, najmä tváre a krku (príznaky závažnej alergickej reakcie),
 - Ak sa u vás vyskytne kombinácia ktorýchkoľvek z nasledujúcich prejavov: vyrážky, červená koža, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, vysoká horúčka, príznaky podobné chrípke, zväčšené lymfatické uzliny (prejavy závažnej kožnej reakcie),
 - Ak si všimnete výrazné zníženie objemu vylúčeného moču (príznak ťažkostí s obličkami),
 - Ak sa u vás vyskytne kombinácia ospalosti, bolesti v pravej hornej časti brucha, zožltnutia alebo prehlbujúceho sa žltého sfarbenia kože alebo očí a tmavého moču (príznaky ťažkostí s pečeňou),
 - Ak máte ťažkosti s uvažovaním, zapamätaním si informácií, alebo s riešením problémov, ste menej ostražitý alebo nie pri plnom vedomí alebo sa cítite veľmi ospalý a máte málo energie (prejavy vysokých hladín amoniaku v krvi, ktoré môžu súvisieť s problémami pečene alebo obličiek a môžu viesť k zmene funkcie mozgu),
 - Ak vraciate krv a/alebo máte čiernu stolicu,
 - Ak vás často bolí brucho, najmä po jedle alebo po užití EXJADE,
 - Ak vás často páli záha,
 - Ak u vás dôjde k čiastočnej strate zraku,
 - Ak sa u vás vyskytne silná bolesť v hornej časti brucha (pankreatitída),
- prestaňte užívať tento liek a okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

Niektoré vedľajšie účinky sa môžu stať závažnými.

Tieto vedľajšie účinky sú menej časté

- Ak máte neostré alebo zahmlené videnie,
- Ak sa vám zhorší sluch,

čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- Odchýlky v testoch funkcie obličiek

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- Poruchy tráviacej sústavy, ako je nutkanie na vracanie, vracanie, hnačka, bolesť brucha, plynatosť, zápcha, tráviace ťažkosti
- Kožné vyrážky
- Bolesť hlavy
- Odchýlky v testoch funkcie pečene
- Svrbenie
- Odchýlky v močových testoch (bielkovina v moči)

Ak vám niektorý z týchto účinkov spôsobuje vážne ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- Závrat
- Horúčka
- Bolesť hrdla
- Opuch rúk alebo nôh
- Zmena sfarbenia kože
- Úzkosť
- Porucha spánku
- Únava

Ak vám niektorý z týchto účinkov spôsobuje vážne ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi.

Častosť nie je známa (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

- Pokles počtu buniek, ktoré sa podieľajú na zrážaní krvi (trombocytopenia), počtu červených krviniek (zhoršenie anémie), počtu bielych krviniek (neutropénia), alebo počtu všetkých druhov krviniek (pancytopenia)
- Vypadávanie vlasov
- Obličkové kamene
- Nízky výdaj moču
- Prederavenie žalúdočnej alebo črevnej steny, ktoré môže byť bolestivé a môže spôsobiť nutkanie na vracanie
- Silná bolesť v hornej časti brucha (pankreatitída)
- Abnormálna hladina kyseliny v krvi

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať EXJADE

- Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vreckách a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Nepoužite balenie, ktoré je poškodené alebo nesie známky nedovoleného zaobchádzania.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo EXJADE obsahuje

Liečivo je deferasirox.

Každé vrecko EXJADE 90 mg granulátu obsahuje 90 mg deferasiroxu.

Každé vrecko EXJADE 180 mg granulátu obsahuje 180 mg deferasiroxu.

Každé vrecko EXJADE 360 mg granulátu obsahuje 360 mg deferasiroxu.

Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, krospovidón, povidón; magnéziumstearát, koloidný oxid kremičitý bezvodý a poloxamér.

Ako vyzerá EXJADE a obsah balenia

EXJADE granulát sa dodáva ako biely až sivobiely granulát vo vreckách

Každé balenie obsahuje 30 vreciek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky liekové sily.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írsko

Výrobca

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Norimberg

Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.