

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EXJADE 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EXJADE 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EXJADE 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

EXJADE 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg deferasiroksi (*deferasiroxum*).

EXJADE 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 180 mg deferasiroksi (*deferasiroxum*).

EXJADE 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 360 mg deferasiroksi (*deferasiroxum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

EXJADE 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Helesinised, ovaalsed, kaksikkumerad, kaldservade ja markeeringuga õhukese polümeerikattega tabletid (NVR ühel ja 90 teisel küljel). Tableti ligikaudsed mõõtmed on 10,7 mm x 4,2 mm.

EXJADE 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Sinised, ovaalsed, kaksikkumerad, kaldservade ja markeeringuga õhukese polümeerikattega tabletid (NVR ühel ja 180 teisel küljel). Tableti ligikaudsed mõõtmed on 14 mm x 5,5 mm.

EXJADE 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tumesinised, ovaalsed, kaksikkumerad, kaldservade ja markeeringuga õhukese polümeerikattega tabletid (NVR ühel ja 360 teisel küljel). Tableti ligikaudsed mõõtmed on 17 mm x 6,7 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

EXJADE on näidustatud sagedastest vereülekannetest (erütrotsüütide massi ≥ 7 ml/kg/kuus) tingitud raua kroonilise ülekoormuse raviks, raske beetatalasseemiaga patsientidel alates 6 aasta vanusest.

EXJADE on näidustatud ka vereülekannetest tingitud raua kroonilise ülekoormuse raviks, kui ravi deferoksamiiniga on vastunäidustatud või ebapiisav:

- sagedastest vereülekannetest (erütrotsüütide mass ≥ 7 ml/kg/kuus) tingitud raua ülekoormuse raviks 2...5-aastastel raske beetatalasseemiaga lastel,
- mitesagedastest vereülekannetest (erütrotsüütide mass < 7 ml/kg/kuus) tingitud raua ülekoormuse raviks raske beetatalasseemiaga täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest,
- teiste aneemiatega täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest.

EXJADE on näidustatud kelatsiooni nõudva raua ülekoormuse raviks 10-aastastel ja vanematel vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga patsientidel, kui ravi deferoksamiiniga on vastunäidustatud või ebapiisav.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi EXJADEga peab alustama ja jälgima arst, kellel on raua kroonilise ülekoormuse ravi kogemused.

Annustamine

Vereülekannetest tingitud raua ülekoormus

Ravi on soovitatav alustada pärast ligikaudu 20 ühiku (umbes 100 ml/kg) erütrotsüütide massi ülekannet või kui kliinilisel jälgimisel ilmnevad raua kroonilise ülekoormuse tunnused (nt seerumi ferritiinisaldus >1000 µg/l). Annused (mg/kg) tuleb arvutada ja ümardada lähima tabletisuuruseni.

Rauda kelaativa ravi eesmärgid on eemaldada vereülekannetega saadavat rauda ning vajadusel vähendada olemasoleva raua liiga.

Kõikidel patsientidel on ülekelaatimise riski minimeerimiseks kelaativa ravi ajal vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

Euroopa Liidus on deferasiroksi sisaldavad ravimid saadaval õhukese polümeerikattega tablettide ja disperseeruvate tablettidena, mida turustatakse erinevate tootenimedega geneeriliste alternatiividena EXJADEle. Erineva farmakokineetilise profiili tõttu on EXJADE õhukese polümeerikattega tablette vaja 30% madalamas annuses, kui EXJADE disperseeruvaid tablette (vt lõik 5.1).

Tabel 1 Annustamissoovitused vereülekandest tingitud raua ülekoormuse korral

	Õhukese polümeerikattega tabletid	Vereülekanded	Seerumi ferritiin
Algannus	14 mg/kg/ööpäevas	Pärast 20 ühiku (~100 ml/kg) erütrotsüütide massi ülekannet	või >1000 µg/l
Alternatiivsed algannused	21 mg/kg/ööpäevas	Erütrotsüütide mass >14 ml/kg/kuus (täiskasvanutel ~>4 ühikut/kuus)	
	7 mg/kg/ööpäevas	Erütrotsüütide mass <7 ml/kg/kuus (täiskasvanutel ~<2 ühikut/kuus)	
Patsiendid, kelle seisund on deferoksamiini ja kontrolli all	Üks kolmandik deferoksamiini annusest		
Jälgimine			Üks kord kuus
Eesmärkvahemik			500...1000 µg/l
Annuse kohandamise astmed (iga 3...6 kuu järel)	Suurendamine 3,5...7 mg/kg/ööpäevas Kuni 28 mg/kg/ööpäevas		>2500 µg/l
	Vähendamine 3,5...7 mg/kg/ööpäevas Patsientidel, kelle raviannus on >21 mg/kg/ööpäevas - Kuni eesmärk on saavutatud		≤2500 µg/l 500...1000 µg/l
Maksimaalne annus	28 mg/kg/ööpäevas		
Kaaluda ravi katkestamist			<500 µg/l

Algannus

EXJADE õhukese polümeerikattega tablettide soovitatav algannus on 14 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

EXJADE õhukese polümeerikattega tablettide ööpäevase algannuse 21 mg/kg kasutamist võib kaaluda patsientidel, kes vajavad organismi suurenenud rauasisalduse vähendamist ning kes saavad ka erütrotsüütide massi üle 14 ml/kg/kuus (ligikaudu >4 ühikut/kuus täiskasvanu puhul).

EXJADE õhukese polümeerikattega tablettide ööpäevase algannuse 7 mg/kg kasutamist võib kaaluda patsientidel, kes ei vaja organismi rauasisalduse vähendamist ning kes saavad ka erütrotsüütide massi vähem kui 7 ml/kg/kuus (ligikaudu <2 ühikut/kuus täiskasvanu puhul). Tuleb jälgida patsiendi ravivastust ning piisava toime puudumisel kaaluda annuse suurendamist (vt lõik 5.1).

Patsientide puhul, kes alluvad hästi ravile deferoksamiiniga, võib kaaluda EXJADE õhukese polümeerikattega tablettide algannuse kasutamist, mis on arvuliselt üks kolmandik deferoksamiini

annusest (nt deferoksamiini annuse 40 mg/kg ööpäevas 5 päeval nädalas (või samaväärne) võib asendada EXJADE õhukese polümeerikattega tablettidega algannusega 14 mg/kg ööpäevas). Kui selle tulemuseks on ööpäevane annus alla 14 mg/kg kehakaalu kohta, tuleb jälgida patsiendi ravivastust ning piisava toime puudumisel kaaluda annuse suurendamist (vt lõik 5.1).

Annuse kohandamine

Soovitav on seerumi ferritiinisalduse igakuine kontroll ja vajadusel EXJADE õhukese polümeerikattega tablettide annuse korrigeerimine iga 3...6 kuu järel sõltuvalt seerumi ferritiinisaldusest. Annust võib kohandada 3,5...7 mg/kg kaupa, lähtudes patsiendi individuaalsest ravivastusest ja ravieesmärkidest (rauasisalduse säilitamine või vähendamine). Patsientidel, kellel 21 mg/kg annused ei avalda piisavat toimet (nt seerumi ferritiini tase on püsivalt üle 2500 µg/l, mis aja jooksul ei alane), võib kaaluda kuni 28 mg/kg annuste kasutamist. Kliinilistest uuringutest saadud pikaaegse toime ja ohutuse andmed EXJADE disperseeruvate tablettide kasutamise kohta annustes, mis ületavad 30 mg/kg, on praegusel hetkel piiratud (annuse tõstmise järgselt on jälgitud 264 patsienti keskmiselt 1 aasta jooksul). Kui kuni 21 mg/kg annuste korral (õhukese polümeerikattega tableti annus, mis võrdub 30 mg/kg disperseeruvate tablettide annusega) allub hemosideroos ravile väga halvasti, ei pruugi sellele järgneva annuse tõstmisega (maksimaalselt kuni 28 mg/kg) saavutada piisavat ravivastust ning kaaluda võiks alternatiivseid ravivõimalusi. Kui üle 21 mg/kg annuste korral ei saavutata piisavat ravivastust, ei tohiks selliste annustega ravi jätkata ning võimalusel tuleks kaaluda alternatiivseid raviviise. 28 mg/kg ületavaid annuseid ei soovitata, kuna suuremate annuste kasutamiskogemus on piiratud (vt lõik 5.1).

Kui patsientidel, keda ravitakse suuremate kui 21 mg/kg annustega, saadakse haigus kontrolli alla (nt seerumi ferritiini tase on püsivalt ≤ 2500 µg/l ja on langustrendiga), tuleks kaaluda annuste vähendamist 3,5...7 mg/kg kaupa. Patsientidel, kelle seerumi ferritiini tase on saavutanud eesmärkväärtuse (tavaliselt 500 ja 1000 µg/l vahel), tuleb kaaluda annuste vähendamist 3,5...7 mg/kg kaupa, et säilitada seerumi ferritiini taseme soovitud väärtust ja minimeerida ülekelaatimise riski. Kui seerumi ferritiinisaldus langeb püsivalt alla 500 µg/l, tuleb kaaluda ravi katkestamist (vt lõik 4.4).

Vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroom

Kelaativat ravi võib alustada ainult juhul, kui on tõestatud raua ülekoormus (raua kontsentratsioon maksas [LIC] ≥ 5 mg Fe/g kuivkaalu kohta [dw] või seerumi ferritiini tase püsivalt >800 µg/l). LIC on eelistatuim meetod raua ülekoormuse määramiseks, mida tuleks võimalusel kasutada. Kõikidel patsientidel on ülekelaatimise riski minimeerimiseks kelaativa ravi ajal vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

Euroopa Liidus on deferasiroksi sisaldavad ravimid saadaval õhukese polümeerikattega tablettide ja disperseeruvate tablettidena, mida turustatakse erinevate tootenimedega geneeriliste alternatiividena EXJADEle. Erineva farmakokineetilise profiili tõttu on EXJADE õhukese polümeerikattega tablette vaja 30% madalamas annuses, kui EXJADE disperseeruvaid tablette (vt lõik 5.1).

Tabel 2 Annustamissoovitused vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomi korral

	Õhukese polümeerikattega tabletid	Raua kontsentratsioon maksas (LIC)*		Seerumi ferritiin
Algannus	7 mg/kg/ööpäevas	≥ 5 mg Fe/g dw	või	>800 µg/l
Jälgimine				Üks kord kuus
Annuse kohandamise astmed (iga 3...6 kuu järel)	Suurendamine 3,5...7 mg/kg/ööpäevas	≥ 7 mg Fe/g dw	või	>2000 µg/l
	Vähendamine 3,5...7 mg/kg/ööpäevas	< 7 mg Fe/g dw	või	≤ 2000 µg/l
Maksimaalne annus	14 mg/kg/ööpäevas täiskasvanutel			
	7 mg/kg/ööpäevas lastel			
	7 mg/kg/ööpäevas täiskasvanutel ja lastel	ei hinnata	ja	≤ 2000 µg/l
Ravi katkestamine		< 3 mg Fe/g dw	või	< 300 µg/l
Ravi taasjalustamine		Ei soovitata		

*LIC on eelistatuid meetodeid raua ülekoormuse määramiseks.

Algannus

EXJADE õhukese polümeerikattega tablettide soovituslik päevane algannus vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomi korral on 7 mg/kg kehakaalu kohta.

Annuse kohandamine

Soovitatakse seerumi ferritiini taset iga kuu jälgida, et hinnata patsiendi ravivastust ja minimeerida ülekelaatimise riski (vt lõik 4.4). Pärast 3 kuni 6 ravikuud tuleks kaaluda annuse suurendamist 3,5 kuni 7 mg/kg võrra juhul, kui patsiendi LIC on ≥ 7 mg Fe/g dw või seerumi ferritiini tase on püsivalt >2000 µg/l ega näita langustrendi ning kui patsient talub ravimpreparaati hästi. EXJADE õhukese polümeerikattega tablettide annused üle 14 mg/kg ei ole soovitatavad, kuna vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga patsientide puhul puudub kogemus suuremate annuste korral.

Lastel ja täiskasvanud patsientidel, kellel ei ole määratud LIC ja kelle seerumi ferritiini tase on ≤ 2000 µg/l, ei tohiks EXJADE õhukese polümeerikattega tablettide annus ületada 7 mg/kg.

Patsientidel, kellel on annust suurendatud kuni >7 mg/kg, tuleks annust vähendada kuni 7 mg/kg või väiksemaks juhul, kui LIC on < 7 mg Fe/g dw või seerumi ferritiini tase on ≤ 2000 µg/l.

Ravi katkestamine

Kui soovitud rauatase kehas on saavutatud (LIC < 3 mg Fe/g dw või seerumi ferritiini tase < 300 µg/l), tuleks ravi lõpetada. Andmed puuduvad ravi taasjalustamise kohta patsientidel, kellel tekib uuesti raua ülekoormus pärast soovitud rauataseme saavutamist ja seetõttu ei saa ravi taasjalustamist soovitada.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid (≥ 65 -aastased)

Annustamissoovitused eakatele patsientidele on samasugused nagu eespool kirjeldatud. Kliinilistes uuringutes esines eakatel patsientidel kõrvaltoimeid sagedamini kui noorematel patsientidel (eriti kõhulahtisust) ning esimesel kuul tuleb neid patsiente iga 2 nädala tagant hoolikalt jälgida kõrvaltoimete tekkimise suhtes, mille puhul võib olla vajalik annuse kohandamine.

Lapsed

Vereülekannetest tingitud raua ülekoormus:

Annustamissoovitused vereülekannetest tingitud raua ülekoormusega lastele vanuses 2...17 aastat on samasugused nagu täiskasvanutel (vt lõik 4.2). Soovitav on seerumi ferritiini taset iga kuu jälgida, et hinnata patsiendi ravivastust ja minimeerida ülekelaatimise riski (vt lõik 4.4). Annuse arvutamisel tuleb arvesse võtta lapse aja jooksul muutuvat kaalu.

Vereülekannetest tingitud raua ülekoormusega lastel vanuses 2...5 aastat on ravimi ekspositsioon väiksem kui täiskasvanutel (vt lõik 5.2). Antud vanusegrupp võib seetõttu vajada täiskasvanutest suuremaid annuseid. Algannus peab siiski olema samasugune nagu täiskasvanutel ning sellele järgneb individuaalne annuse tiitrimine.

Vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroom:

Vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga lastel ei tohiks EXJADE õhukese polümeerikattega tablettide annus ületada 7 mg/kg. Nendel patsientidel on ülekelaatimise vältimiseks väga oluline põhjalik LIC ja seerumi ferritiini jälgimine (vt lõik 4.4). Kui seerumi ferritiini tase on ≤ 800 µg/l, tuleb lisaks igakuisele seerumi ferritiini määramisele jälgida LIC iga kolme kuu järel.

Lapsed sünnist kuni 23. elukuuni:

EXJADE ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 23 kuud ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Neerukahjustusega patsiendid

EXJADEt ei ole uuritud neerupuudulikkusega patsientidel ja seetõttu on ravim vastunäidustatud patsientidele, kellel kreatiniini kliirens on <60 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid

EXJADEt ei soovitata kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C). Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass B) tuleb annust märkimisväärselt vähendada, suurendades seda seejärel astmeliselt kuni 50%-ni normaalse maksafunktsiooniga patsientidele soovitatavast annusest (vt lõigud 4.4 ja 5.2). EXJADEt tuleb neil patsientidel kasutada ettevaatusega. Kõigil patsientidel tuleb maksafunktsiooni kontrollida ravisel, esimesel kuul iga 2 nädala tagant ja seejärel igakuiselt (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Suukaudne.

Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega. Kui patsient ei suuda tabletti tervelt alla neelata, võib õhukese polümeerikattega tableti purustada ning lisada kogu annus purustatult pehme toidu sisse, nt jogurti või õunapüree sisse. Sellisel kujul tuleb annus kohe ja tervenisti sisse võtta, mitte säilitada edaspidiseks kasutamiseks.

Õhukese polümeerikattega tablette tuleb võtta üks kord ööpäevas, eelistatavalt iga päev samal ajal ning tablette võib võtta tühja kõhuga või koos kerge einega (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kombinatsioon muu rauda kelaativa raviga, kuna selliste kombinatsioonide ohutus ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 4.5).

Patsiendid, kellel kreatiniini kliirens on <60 ml/min.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerufunktsioon

Deferasiroksi kasutamist on uuritud vaid patsientidel, kelle seerumi kreatiniinisaldus ravi alustamisel oli eale vastava normivahemiku piires.

Ligikaudu 36% patsientidest täheldati kliinilistes uuringutes seerumi kreatiniinisalduse tõusu $>33\%$ ≥ 2 järgneval korral, mõnel juhul ületas see normivahemiku ülempiiri. Need suurenemised olid annusest sõltuvad. Umbes kahel kolmandikul patsientidest, kellel täheldati kreatiniinisalduse suurenemist seerumis, vähenes see allapoole mainitud 33% taset ilma annust korrigeerimata. Ülejäänud kolmandik patsiente, kellel esines seerumi kreatiniini suurenemine, ei reageerinud alati ka annuse vähendamisele või ravi katkestamisele. Mõnel juhul täheldati pärast annuse vähendamist ainult seerumi kreatiniinisalduse stabiliseerumist. Turuletulekujärgselt on deferasiroksi kasutamisel teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.8). Mõnel juhul on turuletulekujärgselt teatatud neerutalitluse halvenemine vajanud lühiajalist või püsivat dialüüsi.

Seerumi kreatiniinisalduse suurenemise põhjused ei ole välja selgitatud. Seetõttu tuleb pöörata erilist tähelepanu nende patsientide seerumi kreatiniinisalduse jälgimisele, kes saavad neerufunktsiooni pärssivaid ravimeid ning kes saavad deferasiroksi suuri annuseid ja/või mittesagedasi vereülekandeid (erütrotsüütide mass <7 ml/kg/kuus või <2 ühikut/kuus täiskasvanutel). Kuigi kliinilistes uuringutes ei täheldatud renaalseid kõrvaltoimeid pärast EXJADE dispergeeruvate tablettide annuse tõstmist üle 30 mg/kg, ei saa õhukese polümeerikattega tablettide üle 21 mg/kg annuste korral välistada renaalsete kõrvaltoimete tekke riski suurenemist.

Seerumi kreatiniinisaldust on soovitatav enne ravi alustamist hinnata kaks korda. **Seerumi kreatiniinisaldust, kreatiniini kliirensit** (kasutades täiskasvanutel Cockcroft-Gaulti või MDRD valemit ja lastel Schwartzi valemit) ja/või plasma tsüstatiin C taset **tuleb hinnata enne ravi alustamist, seejärel üks kord nädalas EXJADEga ravi esimesel kuul või ravi muutmise järgselt (sealhulgas ravimvormi vahetamine) ning edaspidi üks kord kuus**. Komplikatsioonide risk võib olla suurem juba olemasolevate neeruprobleemidega patsientidel ning patsientidel, kes saavad neerufunktsiooni pärssivaid ravimeid. Adekvaatne hüdratsioon tuleb tagada patsientide puhul, kellel ilmneb kõhulahtisus või oksendamine.

Turuletulekujärgselt on teatatud deferasiroksiga ravi ajal tekkinud metaboolse atsidoosi juhtudest. Nendest patsientidest oli enamikul neerukahjustus, renaalne tubulopaatia (Fanconi sündroom) või kõhulahtisus või seisundid, mille korral on teadaolev tüsistus happe-alustasakaalu häire. Happe-alustasakaalu tuleb nendes populatsioonides jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele. Metaboolse atsidoosi välja kujunemisel tuleb patsiendil kaaluda EXJADE-ravi katkestamist.

Deferasiroksiga ravi saanud patsientidel, peamiselt lastel, on turuletulekujärgselt teatatud rasketest renaalse tubulopaatia vormidest (nagu Fanconi sündroom) ja neerupuudulikkusest, millega kaasnesid hüperammoneemilisest entsefalopaatiast tingitud teadvushäired. Patsientidel, kellel tekivad ravi ajal EXJADEga seletamatud vaimse seisundi muutused, tuleb arvestada hüperammoneemilise entsefalopaatia ohuga ning hinnata ammoniaagi taset.

Tabel 3

Annuse kohandamine ja ravi katkestamine neerufunktsiooni alusel

	Seerumi kreatiniinisaldus		Kreatiniini kliirens
Enne ravi alustamist	Kaks korda (2x)	ja	Üks kord (1x)
Vastunäidustatud			<60 ml/min
Jälgimine			
- Esimesel kuul pärast ravi alustamist või annuse muutmist (sealhulgas ravimvormi vahetamine)	Üks kord nädalas	ja	Üks kord nädalas
- Edaspidi	Üks kord kuus	ja	Üks kord kuus
Ööpäevase annuse vähendamine 7 mg/kg/ööpäevas võrra (õhukese polümeerikattega tablettide korral), <i>Kui neerufunktsiooni näitajad on määratud kahel järjestikusel visiidil ning need ei ole seletatavad teiste põhjustega</i>			
Täiskasvanud	>33% üle ravieelse keskmise	ja	Väheneb <LLN* (<90 ml/min)
Lapsed	> vanusele vastav ULN**	ja/või	Väheneb <LLN* (<90 ml/min)
Pärast annuse vähendamist katkesta ravi, kui			
Täiskasvanud ja lapsed	Jätkuvalt >33% üle ravieelse keskmise	ja/või	Väheneb <LLN* (<90 ml/min)
*LLN: normi alumine piir **ULN: normi ülemine piir			

Ravi võib uuesti alustada sõltuvalt individuaalsest kliinilisest seisundist.

Annuse vähendamist või ravi katkestamist võib samuti kaaluda, kui täheldatakse kõrvalekaldeid neerude tubulaarfunktsiooni markerite sisalduses ja/või vastavalt kliinilisele vajadusele:

- Proteinuuria (analüüs tuleb teha enne ravi alustamist ja seejärel üks kord kuus)
- Glükosuuria mittediabeetikutel ja madal seerumi kaaliumi-, fosfaadi-, magneesiumi- või kusi happesisaldus, fosfatuuria, aminoatsiduuria (jälgida vastavalt vajadusele).

Renaalse tubulopaatia teket on kirjeldatud peamiselt EXJADEga ravitavatel beetatalasseemiaga lastel ja noorukitel.

Kaaluda tuleb patsientide suunamist nefroloogi konsultatsioonile ning teha täiendavaid uuringuid (nt neerubiopsia), kui vaatamata annuse vähendamisele ja ravi katkestamisele:

- jääb seerumi kreatiniinisaldus kõrgeks ja
- esineb mõne muu neerufunktsiooni markeri püsiv normist erinev väärtus (nt proteinuuria, Fanconi sündroom).

Maksafunktsioon

Deferasiroksiga ravi saavatel patsientidel on täheldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist. Turuletulekujärgselt on teatatud maksapuudulikkuse juhtudest, mis mõnikord on lõppenud surmaga. Deferasiroksiga ravi saanud patsientidel, peamiselt lastel, võivad esineda maksapuudulikkuse rasked vormid, millega võivad kaasneda hüperammoneemilisest entsefalopaatiast tingitud teadvushäired. Patsientidel, kellel tekivad ravi ajal Exjadega seletamatud vaimse seisundi muutused, tuleb arvestada hüperammoneemilise entsefalopaatia ohuga ning hinnata ammoniaagi taset organismis. Patsientidel, kellel on tekkinud organismi veetasakaalu ohustavad nähud (nagu kõhulahtisus või oksendamine), eriti lastel ägeda haiguse perioodil, tuleb tähelepanu pöörata hüdratsiooni hoidmisele vajalikus mahus. Enim kirjeldati maksapuudulikkust oluliste kaasuvate haigustega, sealhulgas eelneva kroonilise

maksakahjustusega (sealhulgas tsirroos ja C-hepatiit) ja multiorganpuudulikkusega patsientidel. Ei saa välistada deferasiroksi osa kaasaaitava või raskendava tegurina (vt lõik 4.8).

Enne ravi algust on soovitatav esimesel kuul iga kahe nädala tagant ning seejärel iga kuu kontrollida transaminaaside, bilirubiini ja alkaalse fosfataasi sisaldust seerumis. Kui esineb püsiv ja progresseeruv transaminaaside aktiivsuse suurenemine, millel puudub muu teadaolev põhjus, tuleb EXJADE kasutamine katkestada. Kui maksafunktsiooni häirete põhjus on selgunud või väärtused normaliseerunud, võib kaaluda ravi ettevaatlikku uuesti alustamist väiksema annusega, millele järgneb järkjärguline annuse suurendamine.

EXJADEt ei soovitata kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) (vt lõik 5.2).

Tabel 4 Ohutusalase jälgimise soovitude kokkuvõte

Uuringud	Sagedus
Seerumi kreatiniin	Enne ravi alustamist hinnata kaks korda. Ravi esimesel kuul või pärast annuse muutmist (sealhulgas ravimvormi vahetamine) üks kord nädalas. Edaspidi üks kord kuus.
Kreatiniini kliirens ja/või plasma tsüstatiin C	Enne ravi alustamist. Ravi esimesel kuul või pärast annuse muutmist (sealhulgas ravimvormi vahetamine) üks kord nädalas. Edaspidi üks kord kuus.
Proteinuuria	Enne ravi alustamist. Edaspidi üks kord kuus.
Teised neerude tubulaarfunktsiooni markerid (nt glükosuuria mittediabeetikutel ning kaaliumi, fosfaadi, magneesiumi või kusiha madal sisaldus seerumis või fosfatuuria, aminoatsiduuria)	Vajadusel.
Seerumi transaminaaside, bilirubiini ja alkaalse fosfataasi sisaldus	Enne ravi algust. Ravi esimesel kuul iga kahe nädala tagant. Edaspidi üks kord kuus.
Kuulmise ja nägemise kontroll	Enne ravi algust. Edaspidi üks kord aastas.
Kehakaal, pikkus ja seksuaalne areng	Enne ravi alustamist. Lastel üks kord aastas.

Patsientidel, kellel on eeldatav lühike eluiga (nt kõrge riskiga müelodüsplastilised sündroomid), eriti kui kaasnevad haigused võivad suurendada kõrvaltoimete riski, võib EXJADEga saadav kasu olla piiratud ja väiksem riskidest. Selle tulemusena ei soovitata nendele patsientidele ravi EXJADEga.

Ettevaatlik tuleb olla eakate patsientidega kõrvaltoimete suurema esinemissageduse tõttu (eriti kõhulahtisus).

Andmed vereülekannetest mittesõltuva talasseemiaga lastel on väga piiratud (vt lõik 5.1). Seetõttu on EXJADE-ravi ajal lastel vajalik tähelepanelik jälgimine, et avastada kõrvaltoimete esinemist ja raua liiga. Lisaks peab arst enne EXJADE-ravi alustamist raske raua ülekoormusega vereülekannetest mittesõltuva talasseemiaga lastel olema teadlik, et pikaajalise ekspositsiooni mõju sellistel patsientidel ei ole hetkel teada.

Seedetrakti häired

Deferasiroksi saavatel patsientidel, kaasa arvatud lastel ja noorukitel, on kirjeldatud seedetrakti ülemise osa haavandeid ja hemorraagiat. Mõnedel patsientidel on täheldatud rohkete haavandite esinemist (vt lõik 4.8). Teatatud on haavanditest, mille tüsistusena on tekkinud seedetrakti perforatsioon. Samuti on kirjeldatud surmaga lõppevate seedetrakti verejooksude teket, eriti eakatel patsientidel, kellel on hematoloogilised pahaloomulised haigused ja/või madal trombotsüütide arv. EXJADE-ravi ajal peavad arstid ja patsiendid olema valvsad, juhul kui ilmnevad seedetrakti haavandi ja hemorraagia tunnused või sümptomid. Seedetrakti haavandi või hemorraagia tekkimise korral tuleb ravi EXJADEga katkestada ning viivitamatult alustada täiendava uurimise ja vastava raviga. Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes kasutavad EXJADEga samaaegselt haavandi riski suurendavaid aineid, nagu MSPVA-d, kortikosteroidid, suukaudsed bisfosfonaadid või antikoagulandid ja patsientide puhul, kelle trombotsüütide arv on alla $50000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (vt lõik 4.5).

Nahalööbed

EXJADE-ravi ajal võivad tekkida nahalööbed. Lööbed taanduvad enamikul juhtudel spontaanselt. Kui vajalik on ravi katkestamine, võib ravi pärast lööbe taandumist uuesti alustada väiksema annusega, millele järgneb järkjärguline annuse suurendamine. Rasketel juhtudel võib ravi uuesti alustamisel kasutada lühiajaliselt suukaudset hormoonravi. Teatatud on rasketest naha kõrvaltoimetest (SCAR), sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) ja eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsiooni (DRESS) esinemisest, mis võivad olla eluohtlikud. Raske naha kõrvaltoime kahtluse korral tuleb EXJADE-ravi koheselt katkestada ning seda ei tohi uuesti alustada. Ravimi väljakirjutamisel tuleb patsientidele selgitada raskete nahareaktsioonide nähte ja sümptomeid ning patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Deferasiroksi saanud patsientidel on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest (näiteks anafülaksia ja angioödeem), millest enamusel juhtudest algas reaktsioon ravi esimesel kuul (vt lõik 4.8). Kui sellised reaktsioonid tekivad, tuleb EXJADE kasutamine katkestada ning rakendada sobivat meditsiinilist abi. Anafülaktilise šoki riski tõttu ei tohi ravi deferasiroksiga uuesti alustada patsientidel, kellel on varasemalt esinenud ülitundlikkusreaktsioon (vt lõik 4.3).

Nägemine ja kuulmine

Kirjeldatud on kuulmis- (kuulmislangus) ja silma (läätsa hägustumine) kahjustusi (vt lõik 4.8). Kuulmis- ja silmauuringud (sh fundoskoopia) on soovitatav teha enne ravi alustamist ja pärast seda regulaarsete intervallide järel (iga 12 kuu järel). Kui ravi ajal täheldatakse kõrvalekaldeid, võib kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist.

Vere häired

Turuletulekujärgselt on deferasiroksiga ravi saavatel patsientidel kirjeldatud leukopeeniat, trombotsütopeeniat või pantsütopeeniat (või nende tsütopeeniate süvenemist) ja aneemia süvenemist. Enamikul nendest patsientidest esinesid olemasolevad hematoloogilised häired, mis on sageli seotud luuüdi puudulikkusega. Siiski ei saa välistada soodustavat või raskendavat rolli. Ebaselge põhjusega tsütopeeniate tekkimisel tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Muud kaalutlused

Soovitatav on seerumi ferritiinisalduse igakuine kontroll, et hinnata patsiendi ravivastust ja vältida ülekelaatimist (vt lõik 4.2). Ravi ajal kõrgete annustega ja juhul, kui seerumi ferritiinisaldus läheneb eesmärkväärtusele, on soovitatav annuste vähendamine või neeru- ja maksafunktsiooni hoolikam jälgimine. Kui seerumi ferritiinisaldus langeb püsivalt alla $500 \mu\text{g/l}$ (vereülekannetest tingitud raua ülekoormuse korral) või alla $300 \mu\text{g/l}$ (vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomi korral), tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Seerumi kreatiniini-, ferritiini- ja transaminaaside sisalduse määramise tulemused peab registreerima ning nende muutusi tuleb regulaarselt hinnata.

Kahes kliinilises uuringus ei muutunud deferasiroksiga ravitud laste kasv ega seksuaalne areng 5 aasta jooksul (vt lõik 4.8). Kuid üldise ettevaatusabinõuna vereülekannetest tingitud raua ülekoormusega laste ravimisel tuleb enne ravi alustamist ja seejärel regulaarsete intervallide (iga 12 kuu) järel mõõta laste kehakaalu, pikkust ja seksuaalset arengut.

Raua raske ülekoormuse teadaolev tüsistus on südamedalitus häired. Pikaajalise EXJADE-ravi ajal tuleb raua raske ülekoormusega patsientidel kontrollida südamedalitlust.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukeses polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Deferasiroksi ohutust kasutatuna koos teiste rauda kelaativate ainetega ei ole uuritud. Seetõttu ei tohi seda kasutada koos teiste rauda kelaativate ravimitega (vt lõik 4.3).

Koostoime toiduga

Koos kõrge rasvasisaldusega toiduga manustamisel suurenes deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettide C_{max} (29% võrra). Seetõttu peab õhukese polümeerikattega tablette võtma kas tühja kõhuga või koos kerge einega, eelistatavalt iga päev samal kellaajal (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Ravimid, mis võivad vähendada EXJADE plasmakontsentratsiooni

Deferasiroksi metabolism sõltub UGT ensüümidest. Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus vähenes deferasiroksi (30 mg/kg ühekordse annuse, disperseeruvad tabletid) ja tugeva UGT indutseerija rifampitsiini (korduva annuse 600 mg ööpäevas) samaaegse manustamise tulemusena deferasiroksi ekspositsioon 44% (90% CI: 37...51%). Seetõttu võib EXJADE ja tugevate UGT indutseerijate (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, ritonaviir) samaaegne kasutamine viia EXJADE efektiivsuse vähenemiseni. Nimetatud ravimite koosmanustamisel ja pärast seda tuleb kontrollida patsiendi seerumi feritiinisaldust ning vajadusel korrigeerida EXJADE annust.

Enterohepaatilise metabolismi ulatuse määramiseks läbi viidud uuringus vähendas kolestüramiin oluliselt deferasiroksi ekspositsiooni (vt lõik 5.2).

Koostoime midasolaami ja teiste CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ravimitega

Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus vähenes deferasiroksi disperseeruvate tablettide ja midasolaami (CYP3A4 inhibiitori substraat) koosmanustamise tulemusena midasolaami ekspositsioon 17% (90% CI: 8%...26%). Kliiniliselt võib see mõju rohkem esile tulla. Seega peab võimaliku mõju vähenemise tõttu olema ettevaatlik, kui deferasiroksi kombineeritakse koos ainetega, mis metaboliseeritakse läbi CYP3A4 (nt tsüklosporiin, simvastatiin, hormonaalsed kontratseptiivid, bepridiil, ergotamiin).

Koostoime repagliniidi ja teiste CYP2C8 vahendusel metaboliseeritavate ravimitega

Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuring näitas, et deferasiroksi kui keskmise tugevusega CYP2C8 inhibiitori (30 mg/kg/ööpäevas, disperseeruvad tabletid) ja repagliniidi, CYP2C8 substraadi, mida anti ühekordse annusena 0,5 mg, koosmanustamine suurendas repagliniidi AUC ja C_{max} vastavalt ligikaudu 2,3 korda (90% CI [2,03...2,63]) ja 1,6 korda (90% CI [1,42...1,84]). Deferasiroksi ja repagliniidi samaaegset kasutamist tuleks vältida, kuna nende koostoimet repagliniidi kõrgema annusega kui 0,5 mg ei ole uuritud. Kui selline kombinatsioon on vältimatu, tuleb läbi viia hoolikas kliiniline seisundi ja vere glükoositaseme jälgimine (vt lõik 4.4). Vältida ei saa deferasiroksi ja teiste CYP2C8 substraatide, nagu paklitaksel, koostoimeid.

Koostoime teofüllüüni ja teiste CYP1A2 vahendusel metaboliseeritavate ravimitega

Tervetel vabatahtlikel teostatud uuringus suurendas deferasiroksi kui CYP1A2 inhibiitori (korduvad annused suuruses 30 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas, disperseeruvad tabletid) ja CYP1A2 substraadi teofüllüüni (120 mg suurune üksikannus) samaaegne manustamine teofüllüüni AUC väärtust 84% (90% CI: 73...95%). Üksikannuse C_{max} ei muutunud, kuid kroonilise annustamise korral tuleb eeldada teofüllüüni C_{max} väärtuse suurenemist. Seetõttu ei ole deferasiroksi ja teofüllüüni samaaegne manustamine soovitatav. Kui deferasiroksi ja teofüllüüni manustatakse samaaegselt, on soovitatav jälgida teofüllüüni kontsentratsiooni ja vajadusel teofüllüüni annust vähendada. Koostoimeid deferasiroksi ja teiste CYP1A2 substraatide vahel ei saa välistada. Ravimite puhul, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP1A2 kaudu ning millel on kitsas terapeutiline indeks (nt klosapiin, tisanidiin), kehtivad samad soovitusel kui teofüllüüni puhul.

Muu teave

Deferasiroksi samaaegset kasutust koos alumiiniumi sisaldavate antatsiididega ei ole uuritud. Kuigi deferasiroks on alumiiniumi suhtes madalama afiinsusega kui raua suhtes, ei ole soovitatav võtta deferasiroksi tablette koos alumiiniumi sisaldavate antatsiididega.

Deferasiroksi samaaegne manustamine koos teadaolevalt haavandeid tekitava toimega ravimitega, nt mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (sh suures annuses atsetüülsalitsüülhappega), kortikosteroididega või suukaudsete bisfosfonaatidega, võib suurendada seedetrakti toksilisuse ohtu (vt lõik 4.4). Deferasiroksi samaaegne manustamine koos antikoagulantidega võib samuti seedetrakti verejooksu ohtu suurendada. Kombineerides deferasiroksi nimetatud ravimitega, tuleb patsiente hoolikalt jälgida.

Deferasiroksi samaaegsel manustamisel koos busulfaaniga tõusis busulfaani kontsentratsioon (AUC), selle koostoime mehhanism on ebaselge. Kui võimalik, tuleks esmalt kasutada busulfaani testannust, et hinnata farmakokineetikat (AUC, kliirens) kasutatava annuse määramiseks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Deferasiroksi kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed on näidanud mõningat kahjulikku toimet reproduktiivsusele emasloomale toksiliste annuste manustamisel (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Ettevaatusabinõuna soovitatakse EXJADEt raseduse ajal kasutada ainult äärmise vajaduse korral.

EXJADE võib vähendada hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust (vt lõik 4.5). Fertiilses eas naistel on soovitatav EXJADE-ravi ajal kasutada täiendavaid või alternatiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetmeid.

Imetamine

Loomkatsetes eritus deferasiroks kiiresti ja suurtes kogustes emaslooma piima. Mõju järglastele ei täheldatud. Ei ole teada, kas deferasiroks eritub inimese rinnapiima. EXJADE-ravi ajal ei soovitata last rinnaga toita.

Fertiilsus

Inimeste kohta vastavad andmed puuduvad. Loomadel ei ole leitud ebasoodsat toimet isas- või emaslooma viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

EXJADE mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiendid, kellel tekib aeg-ajalt esinev kõrvaltoime peeringlus, peavad olema ettevaatlikud autojuhtimisel või masinatega töötamisel (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes on kõige sagedasemad deferasiroksi disperseeruvate tablettide pikaajalise ravi käigus kirjeldatud kõrvaltoimed nii täiskasvanutel kui lastel seedetrakti häired (peamiselt iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus või kõhuvalu) ja nahalööve. Kõhulahtisust kirjeldatakse sagedamini 2...5 aasta vanustel lastel ja eakatel. Need reaktsioonid on annusest sõltuvad, enamasti kerge või keskmise raskusega, üldjuhul mööduvad ja taanduvad tavaliselt isegi ravi jätkumise korral.

Kliinilistes uuringutes tekkis ligikaudu 36% patsientidest annusest sõltuv seerumi kreatiniinisalduse suurenemine, kuigi enamikel jäi näitaja normivahemikku. Keskmise kreatiniini kliirensi vähenemist täheldati nii beetatalasseemiaga ja raua ülekoormusega lastel kui ka täiskasvanutel esimese raviala jooksul, kuid andmed näitavad, et järgnevate ravialade jooksul väärtus edasi ei lange. Teatatud on maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemisest. Soovitav on neeru- ja maksafunktsiooni näitajate ohutusalane jälgimine. Kõrva- (kuulmislangus) ja silmahäired (läätsa hägustumine) esinevad aeg-ajalt ning soovitatav on iga-aastane läbivaatus (vt lõik 4.4).

Teatatud on rasketest naha kõrvaltoimetest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) ja eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsiooni (DRESS) esinemisest (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Teadmata:	Pantsütopeenia ¹ , trombotsütopeenia ¹ , aneemia süvenemine ¹ , neutropeenia ¹
Immuunsüsteemi häired	
Teadmata:	Ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem) ¹
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Teadmata:	Metaboolne atsidoos ¹
Psühhiaatrilised häired	
Aeg-ajalt:	Ärevus, unehäired
Närvisüsteemi häired	
Sage:	Peavalu
Aeg-ajalt:	Pearinglus
Silma kahjustused	
Aeg-ajalt:	Katarakt, makulopaatia
Harv:	Nägemisnärvipõletik
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Aeg-ajalt:	Kurtus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Aeg-ajalt:	Larüingealne valu
Seedetrakti häired	
Sage:	Kõhulahtisus, kõhukinnisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, kõhupuhitus, düspepsia
Aeg-ajalt:	Seedetrakti hemorraagia, maohaavand (kaasa arvatud mitme haavandi esinemine), gastriit
Harv:	Ösofagiit
Teadmata:	Seedetrakti perforatsioon ¹ , äge pankreatiit ¹

Maksa ja sapiteede häired

Sage:	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine
Aeg-ajalt:	Hepatiit, sapikivitõbi
Teadmata:	Maksapuudulikkus ^{1, 2}

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage:	Lööve, sügelus
Aeg-ajalt:	Pigmentatsiooni häire
Harv:	Ravimreaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)
Teadmata:	Stevensi-Johnsoni sündroom ¹ , allergiline vaskuliit ¹ , urtikaaria ¹ , <i>erythema multiforme</i> ¹ , alopeetsia ¹ , toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ¹

Neerude ja kuseteede häired

Väga sage:	Kreatiniinitaseme tõus veres
Sage:	Proteinuuria
Aeg-ajalt:	Neerutorukeste funktsioonihäire ² (omandatud Fanconi sündroom), glükosuuria
Teadmata:	Äge neerupuudulikkus ^{1, 2} , tubulointerstitsiaalne nefriit ¹ , nefrolitiaas, renaalne tubulaarne nekroos ¹

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt:	Pürektsia, ödeem, väsimus
------------	---------------------------

¹ Kõrvaltoimetest on teatatud turuletulekujärgselt. Need on pärit spontaansetest teadetest, mille puhul pole alati võimalik usaldusväärselt kindlaks teha sagedust või põhjuslikku seost ravimi kasutamisega.

² Teatatud on rasketest vormidest, millega võivad kaasneda hüperammoneemilise entsefalopaatiaga seotud teadvushäired.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Sapikive ja sellega seotud sapiteede häireid kirjeldati umbes 2% patsientidest. Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemist kirjeldati ravimi kõrvaltoimena 2% patsientidest. Transaminaaside aktiivsuse suurenemist rohkem kui 10 korda üle normivahemiku ülempiiri, mis viitab hepatiidile, täheldati aeg-ajalt (0,3%). Turuletulekujärgselt on deferasiroksi kasutatavatel patsientidel kirjeldatud maksapuudulikkust, mis on mõnikord lõppenud surmaga (vt lõik 4.4). Turuletulekujärgselt on teatatud metaboolse atsidoosi juhtudest. Nendest patsientidest oli enamikul neerukahjustus, renaalne tubulopaatia (Fanconi sündroom) või kõhulahtisus või seisundid, mille korral on teadaolev tüsistus happe-alustasakaalu häire (vt lõik 4.4). Täheldatud on raskeid ägeda pankreatiidi juhtusid patsientidel, kellel ei olnud varem esinenud sapiteede häireid. Raske äge pankreatiit võib tekkida sapikivide (ja seoses sapiteede häirete) tüsistusena. Sarnaselt muu rauda kelaativa raviga on deferasiroksiga ravitud patsientidel aeg-ajalt täheldatud kuulmise halvenemist kõrgsageduslike helide suhtes ja läätse hägustumist (varajane katarakt) (vt lõik 4.4).

Kreatiniini kliirens vereülekannetest tingitud raua ülekoormuse korral

Retrospektiivses metaanalüüsis, kus uuriti vereülekandest tingitud raua ülekoormusega beetatalasseemiaga 2102 täiskasvanut ja last, keda raviti deferasiroksi dispergeeruvate tablettidega kahes randomiseeritud kliinilises uuringus ning neljas avatud uuringus kestusega kuni viis aastat, vähenes keskmine kreatiniini kliirens täiskasvanud patsientidel 13,2% (95% CI –14,4 kuni –12,1%; n=935) ja lastel 9,9% (95% CI –11,1 kuni –8,6%; n=1142), keda jälgiti esimese raviaasta jooksul. 250 patsiendil, keda jälgiti kuni viis aastat, ei täheldatud edasist keskmise kreatiniini kliirensi taseme langust järgnevate aastate jooksul.

Kliiniline uuring vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga patsientidel

1 aasta kestnud randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus (dispergeeruvate tablettide annus 10 mg/kg/ööpäevas) vereülekandest mittesõltuva talasseemia sündroomi ja raua ülekoormusega patsientidel olid kõige sagedamini esinevateks uuringuravimiga seotud kõrvaltoimeteks kõhulahtisus (9,1%), lööve (9,1%) ja iiveldus (7,3%). Ebaharilikest seerumi kreatiniini ja kreatiniini kliirensi väärtustest teatati vastavalt 5,5% ja 1,8%-l patsientidest. Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine rohkem kui 2 korda võrreldes algväärtusega ja 5 korda üle normivahemiku ülempiiri esines 1,8%-l patsientidest.

Lapsed

Kahes kliinilises uuringus ei muutunud deferasioksiga ravitud laste kasv ega seksuaalne areng 5 aasta jooksul (vt lõik 4.4).

Kõhulahtisusest teatati sagedamini lastel vanuses 2...5 aastat kui vanematel patsientidel.

Renaalsest tubulopaatiast on teatatud peamiselt beetatalasseemiaga lastel ja noorukitel, keda raviti deferasioksiga. Turuletulekujärgsetes raportites on suurem osa lastel esinenud metaboolse atsidoosi juhtudest seotud Fanconi sündroomiga.

Lastel ja noorukitel on teatatud ägedast pankreatiidist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ägeda üleannustamise varasteks nähtudeks on seedetrakti häired, nt kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. Teatatud on maksa- ja neeruhäiretest, sealhulgas maksaensüümide tõusnud aktiivsusest ja suurenenud kreatiniinisalduse juhtudest, mis taandusid pärast ravi katkestamist. Ekslikult manustatud ühekordne 90 mg/kg annus põhjustas Fanconi sündroomi, mis taandus pärast ravi katkestamist.

Deferasiroksile ei ole kindlat antidooti. Näidustatud on nii üleannustamise standardprotseduurid kui sümptomaatiline ravi, vastavalt meditsiinilisele vajadusele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: raudkelaate moodustavad ained, ATC-kood: V03AC03

Toimemehhanism

Deferasiroks on suukaudselt manustatav kelaativ aine, mis on väga selektiivne kolmevalentse raua suhtes. See on tridentaat-ligand, mis seob raua suure afiinsusega suhtes 2:1. Deferasiroks soodustab raua eritumist, peamiselt väljaheitega. Deferasiroksil on väike afiinsus tsiingi ja vase suhtes ning see ei põhjusta nende metallide püsivalt madalat sisaldust seerumis.

Farmakodünaamilised toimed

Rauatasakaalu metaboolses uuringus talasseemiaga täiskasvanud patsientidel, kellel esines raua ülekoormus, kutsus deferasioks ööpäevastes annustes 10, 20 ja 40 mg/kg (dispergeeruvad tabletid) esile raua keskmise eritumise vastavalt 0,119, 0,329 ja 0,445 mg Fe/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilise efektiivsuse uuringutes kasutati EXJADE dispergeeruvaid tablette (allpool nimetatud „deferasioks“). Võrreldes deferasioksi dispergeeruva tabletiga, on deferasioksi õhukese polümeerikattega tablettide annus 30% madalam deferasioksi dispergeeruvate tablettide annusest, ümardatuna lähima terve tabletini (vt lõik 5.2).

Deferasioksi kasutamist on uuritud 411 täiskasvanul (vanuses ≥ 16 aastat) ja 292 lapsel (vanuses 2...<16 aastat), kellel esines vereülekannetest tingitud raua krooniline ülekoormus. 52 last olid vanuses 2...5 aastat. Vereülekandeid vajanud haigusseisundid oli beetatalasseemia, sirprakuline aneemia ning

muud kaasasündinud ja omandatud aneemiad (müelodüsplastilised sündroomid [MDS], Diamond-Blackfani sündroom, aplastiline aneemia ja muud väga harva esinevad aneemiad).

Igapäevane ravi deferasiroksi disperseeruvate tablettide annustega 20 ja 30 mg/kg ühe aasta jooksul viis sageli vereülekandeid saavatel beetatalasseemiaga täiskasvanutel ja lastel organismi kogu rauasisalduse näitajate vähenemiseni; maksa rauasisaldus vähenes keskmiselt ligikaudu -0,4 ja -8,9 mg Fe/g maksa kohta (biopsia kuivkaal) ja seerumi ferritiinisaldus keskmiselt ligikaudu -36 ja -926 µg/l (vastavalt 20 ja 30 mg/kg annuse puhul). Samade annuste puhul oli raua eritumise : raua manustamise suhe vastavalt 1,02 (näitab neto rauatasakaalu) ja 1,67 (näitab neto raua eemaldamist). Deferasiroks kutsus esile raua ülekoormusega patsientidel sarnase ravivastuse ka teiste aneemiatega korral. Ööpäevased annused 10 mg/kg (disperseeruvad tabletid) ühe aasta jooksul võivad säilitada maksa raua- ja seerumi ferritiinisaldust ning esile kutsuda neto rauatasakaalu patsientidel, kes saavad harva vereülekandeid või verevahetust. Igakuine seerumi ferritiinisalduse kontroll peegeldas maksa rauasisalduse muutusi näidates, et seerumi ferritiinisalduse muutusi saab kasutada ravivastuse jälgimiseks. Piiratud kliiniline kogemus MRI kasutamisel (29 patsiendil oli ravi alustamisel normikohane südamefunktsioon) näitab, et ravi deferasiroksi annustega 10...30 mg/kg ööpäevas (disperseeruvad tabletid) 1 aasta jooksul võib vähendada ka rauasisaldust südames (MRI T2* suurenes keskmiselt 18,3-lt 23,0 millisekundini).

Keskse võrdlusuuringu põhianalüüs, kus osales 586 beetatalasseemia ja vereülekannetest tingitud raua ülekoormusega patsienti, ei demonstreerinud deferasiroksi disperseeruvate tablettide samaväärsust deferoksamiiniga, kui analüüsiti kogu patsientide populatsiooni. Selle uuringu *post-hoc* analüüsist ilmnes, et samaväärsuse kriteeriumid saavutati deferasiroksi disperseeruvate tablettidega (20 ja 30 mg/kg) või deferoksamiiniga (35...≥50 mg/kg) ravitud patsientide alagrupis, kellel raua kontsentratsioon maksas oli ≥7 mg Fe/g kuivkaalu kohta. Kuid deferasiroksi disperseeruvate tablettidega (5 ja 10 mg/kg) või deferoksamiiniga (20...35 mg/kg) ravitud patsientidel, kelle raua kontsentratsioon maksas oli <7 mg Fe/g kuivkaalu kohta, samaväärsust ei saavutatud tasakaalu puudumise tõttu kahe kelaativa ravimi annustamise vahel. See tekkis sellepärast, et deferoksamiini kasutanud patsientidel lubati jätkata uuringueelse annuse kasutamist, isegi kui see oli suurem protokollis määratletud annusest. Selles keskses uuringus osales 56 alla 6-aastast patsienti, neist 28 said deferasiroksi disperseeruvaid tablette.

Mittekliinilistest ja kliinilistest uuringutest ilmnes, et deferasiroksi disperseeruvad tabletid võivad olla sama efektiivsed kui deferoksamiin, kui neid annustatakse suhtes 2:1 (st et deferasiroksi disperseeruvate tablettide annus on arvuliselt poole väiksem deferoksamiini annusest). Deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettide korral tuleb kaaluda annustamist suhtes 3:1 (st deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettide annust, mis on arvuliselt üks kolmandik deferoksamiini annusest). Kuid seda annustamissoovitust ei ole kliinilistes uuringutes prospektiivselt hinnatud.

Erinevate harvaesinevate aneemiatega või sirprakulise aneemiaga patsientidel, kelle raua kontsentratsioon maksas oli ≥7 mg Fe/g kuivkaalu kohta, viisid deferasiroksi disperseeruvad tabletid annustes kuni 20 ja 30 mg/kg maksa rauasisalduse ja seerumi ferritiinisalduse vähenemiseni, mis oli võrreldav patsientidega, kellel esines beetatalasseemia.

Platseebokontrolliga randomiseeritud uuringusse kaasati 225 MDS-iga (Madal/Int-1 risk) ja vereülekandest tingitud raua ülekoormusega patsienti. Uuringu tulemused viitavad, et deferasiroksil on positiivne mõju juhtudevabale elulemusele (koondtulemusnäitaja, mis hõlmab mittefataalseid südame või maksa juhte) ja seerumi ferritiini sisaldusele. Ohutusprofiil ühtis eelnevate uuringutega täiskasvanud MDS patsientidel.

5-aastases vaatlusuuringus, kuhu oli kaasatud deferasiroksiga ravitud 267 vereülekandest tingitud hemosideroosiga last vanuses 2 kuni <6 aastat (uuringusse kaasamise hetkel), ei täheldatud ühtegi kliiniliselt olulist erinevust Exjade ohutuses ja ravi taluvuses, võrreldes 2 kuni <6 aasta vanuseid lapsi täiskasvanutega ja vanemate lastega, sealhulgas seerumi kreatiniinisalduse suurenemine >33% ja normivahemiku ülempiiri ületamine ≥2 järjestikusel korral (3,1%) ning seerumialaniinaminotransferaasi (ALAT) sisalduse suurenemine 5-kordselt üle normivahemiku ülempiiri

(4,3%). Üksikuid ALAT ja aspartaaminotransferaasi sisalduse suurenemise juhte teatati vastavalt 20,0%-l ja 8,3%-l uuringus osalenud 145-st patsiendist.

Deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettide ja dispergeeruvate tablettide ohutuse uuringus raviti 24 nädala vältel 173 vereülekandest tingitud talasseemiaga või müelodüsplastilise sündroomiga täiskasvanud patsienti ja last. Leiti, et õhukese polümeerikattega tablettide ja dispergeeruvate tablettide ohutusprofiil on sarnane.

Avatud 1:1-le randomiseeritud uuringus, mis hõlmas 224 vereülekandest tingitud aneemia ja raua ülekoormusega lapspatsienti vanuses 2...<18 aastat, hinnati deferasiroksi graanulite ravisoostumust, efektiivsust ja ohutust võrreldes dispergeeruvate tablettidega. Enamusel uuringupatsientidest (142, 63,4%) oli diagnoositud beetatalasseemia raske vorm, 108 (48,2%) patsienti ei olnud rauda kelaativat ravi varem saanud (mediaanvanus 2 aastat; 96,2% vanuses 2...<10 aastat), samal ajal kui 116 (51,8%) patsienti olid rauda kelaativat ravi varem saanud (mediaanvanus 7,5 aastat; 71,6% vanuses 2...<10 aastat), kellest 68,1% oli eelnevalt ravitud deferasiroksiga. Rauda kelaativat ravi eelnevalt mittesaanute 24. nädala tulemuste esmasel analüüsil oli ravisoostumuse määr 84,26% ja 86,84% vastavalt deferasiroksi dispergeeruvate tablettide ning deferasiroksi graanulite ravirühmades ilma statistiliselt olulise erinevusega. Ravirühmade vahel ei leitud statistiliselt olulist erinevust ka seerumi ferritiini taseme keskmises muutuses algväärtusest (-171,52 µg/l [95% CI: -517,40, 174,36] dispergeeruvate tablettide rühmas ning 4,84 µg/l [95% CI: -333,58, 343,27] graanulite rühmas; graanulite ja dispergeeruvate tablettide rühmade keskväärtuste erinevus 176,36 µg/l [95% CI: -129,00, 481,72], kahepoolne p-väärtus=0,25). Uuringust ilmnas, et deferasiroksi graanulite ja dispergeeruvate tablettide ravisoostumus ja efektiivsus ei erinenud kummalgi mõõdetud ajahetkel (24. ja 48. nädalal). Graanulite ja dispergeeruvate tablettide ohutusprofiil on sarnane.

Vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga ja raua ülekoormusega patsientidel hinnati ravi deferasiroksi dispergeeruvate tablettidega 1 aasta kestnud, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus. Uuringus võrreldi kahte erinevat deferasiroksi dispergeeruvate tablettide raviskeemi (algannused 5 ja 10 mg/kg/päev, 55 patsienti mõlemas grupis) ja vastavat platseebot (56 patsienti). Uuringus osales 145 täiskasvanud patsienti ja 21 last. Peamine efektiivsusnäitaja oli maksa rauakontsentratsiooni (LIC) muutus võrreldes esialgse tasemega pärast 12-kuulist ravi. Üks teisestest efektiivsusnäitajatest oli seerumi ferritiini taseme muutus, kui võrreldi esialgset ja neljanda kvartali taset. Esialgses annuses 10 mg/kg/päevas vähendasid deferasiroksi dispergeeruvad tabletid keha üldist rauataset. Keskmiselt vähenes deferasiroksi dispergeeruvate tablettidega ravitud patsientidel raua kontsentratsioon maksas 3,80 mg Fe/g dw võrra (algannus 10 mg/kg/päev) ja tõusis platseeboga ravitud patsientidel 0,38 mg Fe/g dw võrra (p<0,001). Keskmiselt vähenes seerumi ferritiini tase deferasiroksi dispergeeruvate tablettidega ravitud patsientidel 222,9 µg/l (algannus 10 mg/kg/päev) ja tõusis platseeboga ravitud patsientidel 115 µg/l (p<0,001).

5.2 Farmakokineetilised omadused

EXJADE õhukese polümeerikattega tablettidel on suurem biosaadavus kui EXJADE dispergeeruvatel tablettidel. Pärast annuse kohandamist on õhukese polümeerikattega tableti tugevus (360 mg) vastav EXJADE dispergeeruva tableti tugevusele (500 mg), arvestades ravimi plasmakontsentratsiooni kõveraalt keskmist pindala (AUC) tühja kõhu tingimustes. C_{max} suurenes 30% (90% CI: 20,3%...40,0%) võrra; siiski kliinilise ekspositsiooni/ravivastuse analüüsis ei ilmnunud, et sellisel väärtuse suurenemisel oleks kliiniliselt oluline mõju.

Imendumine

Deferasiroksi (dispergeeruvad tabletid) suukaudse manustamise järgselt on keskmine aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni (t_{max}) ligikaudu 1,5...4 tundi. Deferasiroksi (dispergeeruvad tabletid) absoluutne biosaadavus (AUC) on ligikaudu 70% võrreldes intravenoosse annusega. Õhukese polümeerikattega tablettide absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks tehtud. Õhukese polümeerikattega tablettide biosaadavus on 36% suurem võrreldes dispergeeruvate tablettidega.

Toidu mõju biosaadavusele uuriti manustades õhukese polümeerikattega tablette tervetele vabatahtlikele, kes paastasid ja kasutasid madala rasvasisaldusega (rasvasisaldus <10% kaloraažist) või kõrge rasvasisaldusega (rasvasisaldus >50% kaloraažist) toitu ning tulemused näitasid, et madala rasvasisaldusega toidu korral vähenesid veidi AUC ja C_{max} (vastavalt 11% ja 16%). Kõrge rasvasisaldusega toidu korral suurenesid AUC ja C_{max} (vastavalt 18% ja 29%). C_{max} suurenemine võib olla aditiivne tulenevalt ravimvormist ja toidu rasvasisaldusest ning seetõttu on soovitatav õhukese polümeerikattega tablette võtta kas tühja kõhuga või koos kerge einega.

Jaotumine

Deferasiroks seondub ulatuslikult (99%) plasmavalkudega (peaaegu ainult seerumi albumiiniga) ning sellel on väike jaotusruumala – täiskasvanutel ligikaudu 14 liitrit.

Biotransformatsioon

Deferasiroks metaboliseerub peamiselt glükuronisatsiooni teel, millele järgneb eritumine sapiga. Tõenäoliselt esineb glükuronidaatide dekonjugatsioon sooles ning sellele järgnev reabsorptsioon (enterohepaatiline retsirkulatsioon); tervete vabatahtlikega uuringus alanes deferasiroksi kontsentratsioon (AUC) kolestüramiini manustamisel pärast ühekordset deferasiroksi annust 45% võrra.

Deferasiroksi glükuronisatsioon toimub peamiselt UGT1A1 ning vähemal määral UGT1A3 vahendusel. Deferasiroksi CYP450 poolt katalüüsitud (oksüdatiivne) metabolism on inimestel minimaalne (umbes 8%). *In vitro* ei ole täheldatud deferasiroksi metabolismi inhibeerimist hüdroksüurea poolt.

Eritumine

Deferasiroks ja tema metaboliidid erituvad peamiselt väljaheitega (84% annusest). Deferasiroksi ja tema metaboliitide eritumine neerude kaudu on minimaalne (8% annusest). Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) jäi vahemikku 8...16 tundi. Deferasiroksi sapiga eritumises osalevad kandjad MRP2 ja MXR (BCRP).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Püsikontsentratsiooni seisundis suurenevad deferasiroksi C_{max} ja AUC_{0-24h} ligikaudu lineaarselt annusega. Korduval manustamisel suurenes ekspositsioon akumulatsioonifaktori 1,3...2,3 võrra.

Patsientide iseloomustus

Lapsed

Pärast ühekordsete ja korduvannuste manustamist oli deferasiroksi üldine ekspositsioon noorukitel (12...≤17-aastased) ja lastel (2...<12-aastased) väiksem kui täiskasvanud patsientidel. Alla 6-aastastel lastel oli ekspositsioon ligikaudu 50% väiksem kui täiskasvanutel. Kuna annust kohandatakse individuaalselt vastavalt ravivastusele, ei ole oodata selle kliinilisi tagajärgi.

Sugu

Naistel on deferasiroksi kliirens mõõdukalt aeglasem (17,5% võrra) kui meestel. Kuna annust kohandatakse individuaalselt vastavalt ravivastusele, ei ole oodata selle kliinilisi tagajärgi.

Eakad patsiendid

Eakatel (65-aastastel ja vanematel) patsientidel ei ole deferasiroksi farmakokineetikat uuritud.

Neeru- või maksakahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole deferasiroksi farmakokineetikat uuritud. Transaminaaside aktiivsuse suurenemine kuni 5 korda üle normivahemiku ülempiiri ei mõjutanud deferasiroksi farmakokineetikat.

Kliinilises uuringus, kus kasutati üksikuid deferasiroksi dispergeeruvate tablettide annuseid 20 mg/kg, suurenes deferasiroksi keskmine plasmakontsentratsioon kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass A) 16% ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass B) 76% võrreldes

normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Deferasiroksi keskmine $C_{\max}$ suurenes kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel 22%. Ühel raske maksakahjustusega patsiendil (Child-Pugh' klass C) suurenes plasmakontsentratsioon 2,8 korda (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse või kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Põhilisteks leidudeks olid nefrotoksilisus ja läätse hägustumine (katarakt). Sarnaseid leide täheldati vastsündinutel ja noortel loomadel. Nefrotoksilisus arvatakse olevat peamiselt tingitud raua kaotusest loomadel, kellel ei esinenud eelnevalt raua ülekoormust.

In vitro genotoksilisuse testid olid negatiivsed (Amesi test, kromosoomide aberratsiooni test), samas kui deferasiroks põhjustas *in vivo* mikrotuumade moodustumist luuüdis, kuid mitte maksas, kui seda manustati surmavates annustes raua ülekoormusega rottidele. Selliseid toimeid ei täheldatud eelneva raua ülekoormusega rottidel. Deferasiroks ei olnud kartsinogeenne, kui seda manustati rottidele 2-aastat kestnud uuringus ja transgeensetele p53+/- heterosügootsetele hiirtele 6-kuulises uuringus.

Reproduktsoonitoksilisust hinnati rottidel ja küülikutel. Deferasiroks ei olnud teratogeenne, kuid põhjustas rottidel skeletivariatsioonide ja surnultsündide suurenenud esinemissagedust, kui raua ülekoormusega emasloomale manustati suuri, tugevalt toksilisi annuseid. Deferasiroks ei põhjustanud muid toimeid fertiilsusele või reproduktiivsele funktsioonile.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon
Povidoon
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Poloksameer

Tabletikatte koostis:

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (4000)
Talk
Indigokarminiin alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiiniumblistrid.

30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti üksikpakendis või 300 (10 pakendit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti hulgipakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EXJADE 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. august 2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. aprill 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EXJADE 90 mg graanulid kotikeses
EXJADE 180 mg graanulid kotikeses
EXJADE 360 mg graanulid kotikeses

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

EXJADE 90 mg graanulid

Üks kotike sisaldab 90 mg deferasiroksi (*deferasiroxum*).

EXJADE 180 mg graanulid

Üks kotike sisaldab 180 mg deferasiroksi (*deferasiroxum*).

EXJADE 360 mg graanulid

Üks kotike sisaldab 360 mg deferasiroksi (*deferasiroxum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Graanulid kotikeses (graanulid)

Valged kuni peaaegu valged graanulid

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

EXJADE on näidustatud sagedastest vereülekannetest (erütrotsüütide massi ≥ 7 ml/kg/kuus) tingitud raua kroonilise ülekoormuse raviks, raske beetatalasseemiaga patsientidel alates 6 aasta vanusest.

EXJADE on näidustatud ka vereülekannetest tingitud raua kroonilise ülekoormuse raviks, kui ravi deferoksamiiniga on vastunäidustatud või ebapiisav:

- sagedastest vereülekannetest (erütrotsüütide mass ≥ 7 ml/kg/kuus) tingitud raua ülekoormuse raviks 2...5-aastastel raske beetatalasseemiaga lastel,
- mitesagedastest vereülekannetest (erütrotsüütide mass < 7 ml/kg/kuus) tingitud raua ülekoormuse raviks raske beetatalasseemiaga täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest,
- teiste aneemiatega täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest.

EXJADE on näidustatud kelatsiooni nõudva raua ülekoormuse raviks 10-aastastel ja vanematel vereülekannetest mitesõltuva talasseemia sündroomiga patsientidel, kui ravi deferoksamiiniga on vastunäidustatud või ebapiisav.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi EXJADEga peab alustama ja jälgima arst, kellel on raua kroonilise ülekoormuse ravi kogemused.

Annustamine

Vereülekannetest tingitud raua ülekoormus

Ravi on soovitatav alustada pärast ligikaudu 20 ühiku (umbes 100 ml/kg) erütrotsüütide massi ülekannet või kui kliinilisel jälgimisel ilmnevad raua kroonilise ülekoormuse tunnused (nt seerumi ferritiinisaldus >1000 µg/l). Annused (mg/kg) tuleb arvutada ja ümardada lähima kotikese suuruseni.

Rauda kelaativa ravi eesmärgid on eemaldada vereülekannetega saadavat rauda ning vajadusel vähendada olemasoleva raua liiga.

Kõikidel patsientidel on ülekelaatimise riski minimeerimiseks kelaativa ravi ajal vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

Erineva farmakokineetilise profiili tõttu on EXJADE graanuleid vaja 30% madalamas annuses, kui EXJADE disperseeruvaid tablette (vt lõik 5.1).

Tabel 1 Annustamissoovitused vereülekandest tingitud raua ülekoormuse korral

	Graanulid	Vereülekanded	Seerumi ferritiin
Algannus	14 mg/kg/ööpäevas	Pärast 20 ühiku (~100 ml/kg) erütrotsüütide massi ülekannet	või >1000 µg/l
Alternatiivsed algannused	21 mg/kg/ööpäevas	Erütrotsüütide mass >14 ml/kg/kuus (täiskasvanutel ~>4 ühikut/kuus)	
	7 mg/kg/ööpäevas	Erütrotsüütide mass <7 ml/kg/kuus (täiskasvanutel ~<2 ühikut/kuus)	
Patsiendid, kelle seisund on deferoksamiiniga kontrolli all	Üks kolmandik deferoksamiini annusest		
Jälgimine			Üks kord kuus
Eesmärkvahemik			500...1000 µg/l
Annuse kohandamise astmed (iga 3...6 kuu järel)	Suurendamine		>2500 µg/l
	3,5...7 mg/kg/ööpäevas		
	Kuni 28 mg/kg/ööpäevas		
	Vähendamine		
	3,5...7 mg/kg/ööpäevas		≤2500 µg/l
	Patsientidel, kelle raviannus on >21 mg/kg/ööpäevas		
	- Kuni eesmärk on saavutatud		500...1000 µg/l
Maksimaalne annus	28 mg/kg/ööpäevas		
Kaaluda ravi katkestamist			<500 µg/l

Algannus

EXJADE graanulite soovitatav algannus on 14 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

EXJADE graanulite ööpäevase algannuse 21 mg/kg kasutamist võib kaaluda patsientidel, kes vajavad organismi suurenenud rauasisalduse vähendamist ning kes saavad ka erütrotsüütide massi üle 14 ml/kg/kuus (ligikaudu >4 ühikut/kuus täiskasvanu puhul).

EXJADE graanulite ööpäevase algannuse 7 mg/kg kasutamist võib kaaluda patsientidel, kes ei vaja organismi rauasisalduse vähendamist ning kes saavad ka erütrotsüütide massi vähem kui 7 ml/kg/kuus (ligikaudu <2 ühikut/kuus täiskasvanu puhul). Tuleb jälgida patsiendi ravivastust ning piisava toime puudumisel kaaluda annuse suurendamist (vt lõik 5.1).

Patsientide puhul, kes alluvad hästi ravile deferoksamiiniga, võib kaaluda EXJADE graanulite algannuse kasutamist, mis on arvuliselt üks kolmandik deferoksamiini annusest (nt deferoksamiini annuse 40 mg/kg ööpäevas 5 päeval nädalas (või samaväärne) võib asendada EXJADE graanulite algannusega 14 mg/kg ööpäevas). Kui selle tulemuseks on ööpäevane annus alla 14 mg/kg kehakaalu kohta, tuleb jälgida patsiendi ravivastust ning piisava toime puudumisel kaaluda annuse suurendamist (vt lõik 5.1).

Annuse kohandamine

Soovitatav on seerumi ferritiinisalduse igakuine kontroll ja vajadusel EXJADE graanulite annuse korrigeerimine iga 3...6 kuu järel sõltuvalt seerumi ferritiinisaldusest. Annust võib kohandada 3,5...7 mg/kg kaupa, lähtudes patsiendi individuaalsest ravivastusest ja ravieesmärkidest (rauasisalduse säilitamine või vähendamine). Patsientidel, kellel 21 mg/kg annused ei avalda piisavat toimet (nt seerumi ferritiini tase on püsivalt üle 2500 µg/l, mis aja jooksul ei alane), võib kaaluda kuni 28 mg/kg annuste kasutamist. Kliinilistest uuringutest saadud pikaajase toime ja ohutuse andmed EXJADE disperseeruvate tablettide kasutamise kohta annustes, mis ületavad 30 mg/kg, on käesoleval ajal piiratud (annuse tõstmise järgselt on jälgitud 264 patsienti keskmiselt 1 aasta jooksul). Kui kuni 21 mg/kg annuste korral (graanulite annus, mis võrdub 30 mg/kg disperseeruvate tablettide annusega) allub hemosideroos ravile väga halvasti, ei pruugi sellele järgneva annuse tõstmisega (maksimaalselt kuni 28 mg/kg) saavutada piisavat ravivastust ning kaaluda võiks alternatiivseid ravivõimalusi. Kui üle 21 mg/kg annuste korral ei saavutata piisavat ravivastust, ei tohiks selliste annustega ravi jätkata ning võimalusel tuleks kaaluda alternatiivseid raviviise. 28 mg/kg ületavaid annuseid ei soovitata, kuna suuremate annuste kasutamiskogemus on piiratud (vt lõik 5.1).

Kui patsientidel, keda ravitakse suuremate kui 21 mg/kg annustega, saadakse haigus kontrolli alla (nt seerumi ferritiini tase on püsivalt ≤ 2500 µg/l ja on langustrendiga), tuleks kaaluda annuste vähendamist 3,5...7 mg/kg kaupa. Patsientidel, kelle seerumi ferritiini tase on saavutanud eesmärkväärtuse (tavaliselt 500 ja 1000 µg/l vahel), tuleb kaaluda annuste vähendamist 3,5...7 mg/kg kaupa, et säilitada seerumi ferritiini taseme soovitud väärtust ja minimeerida ülekelaatimise riski. Kui seerumi ferritiinisaldus langeb püsivalt alla 500 µg/l, tuleb kaaluda ravi katkestamist (vt lõik 4.4).

Vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroom

Kelaativat ravi võib alustada ainult juhul, kui on tõestatud raua ülekoormus (raua kontsentratsioon maksas [LIC] ≥ 5 mg Fe/g kuivkaalu kohta [dw] või seerumi ferritiini tase püsivalt >800 µg/l). LIC on eelistatuim meetod raua ülekoormuse määramiseks, mida tuleks võimalusel kasutada. Kõikidel patsientidel on ülekelaatimise riski minimeerimiseks kelaativa ravi ajal vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

Erineva farmakokineetilise profiili tõttu on EXJADE graanuleid vaja 30% madalamas annuses, kui EXJADE disperseeruvaid tablette (vt lõik 5.1).

Tabel 2 Annustamissoovitused vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomi korral

	Graanulid	Raua kontsentratsioon maksas (LIC)*	Seerumi ferritiin
Algannus	7 mg/kg/ööpäevas	≥ 5 mg Fe/g dw	või >800 µg/l
Jälgimine			Üks kord kuus
Annuse kohandamise astmed (iga 3...6 kuu järel)	Suurendamine 3,5...7 mg/kg/ööpäevas	≥ 7 mg Fe/g dw	või >2000 µg/l
	Vähendamine 3,5...7 mg/kg/ööpäevas	< 7 mg Fe/g dw	või ≤ 2000 µg/l
Maksimaalne annus	14 mg/kg/ööpäevas täiskasvanutel		
	7 mg/kg/ööpäevas lastel		
	7 mg/kg/ööpäevas täiskasvanutel ja lastel	ei hinnata	ja ≤ 2000 µg/l
Ravi katkestamine		< 3 mg Fe/g dw	või < 300 µg/l
Ravi taasjalustamine		Ei soovitata	

*LIC on eelistatuim meetod raua ülekoormuse määramiseks.

Algannus

EXJADE graanulite soovituslik päevane algannus vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomi korral on 7 mg/kg kehakaalu kohta.

Annuse kohandamine

Soovitav on seerumi ferritiini taset iga kuu jälgida, et hinnata patsiendi ravivastust ja minimeerida ülekelaatamise riski (vt lõik 4.4). Pärast 3 kuni 6 ravikuud tuleks kaaluda annuse suurendamist 3,5 kuni 7 mg/kg võrra juhul, kui patsiendi LIC on ≥ 7 mg Fe/g dw või seerumi ferritiini tase on püsivalt >2000 µg/l ega näita langustrendi ning kui patsient talub ravimpreparaati hästi. EXJADE graanulite annused üle 14 mg/kg ei ole soovitatavad, kuna vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga patsientide puhul puudub kogemus suuremate annuste korral.

Lastel ja täiskasvanud patsientidel, kellel ei ole määratud LIC ja kelle seerumi ferritiini tase on ≤ 2000 µg/l, ei tohiks EXJADE graanulite annus ületada 7 mg/kg.

Patsientidel, kellel on annust suurendatud kuni >7 mg/kg, tuleks annust vähendada kuni 7 mg/kg või väiksemaks juhul, kui LIC on < 7 mg Fe/g dw või seerumi ferritiini tase on ≤ 2000 µg/l.

Ravi katkestamine

Kui soovitud rauatase kehas on saavutatud (LIC < 3 mg Fe/g dw või seerumi ferritiini tase < 300 µg/l), tuleks ravi lõpetada. Andmed puuduvad ravi taasjalustamise kohta patsientidel, kellel tekib uuesti raua ülekoormus pärast soovitud rauataseme saavutamist ja seetõttu ei saa ravi taasjalustamist soovitada.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid (≥ 65 -aastased)

Annustamissoovitused eakatele patsientidele on samasugused nagu eespool kirjeldatud. Kliinilistes uuringutes esines eakatel patsientidel kõrvaltoimeid sagedamini kui noorematel patsientidel (eriti kõhulahtisust) ning esimesel kuul tuleb neid patsiente iga 2 nädala tagant hoolikalt jälgida kõrvaltoimete tekkimise suhtes, mille puhul võib olla vajalik annuse kohandamine.

Lapsed

Vereülekannetest tingitud raua ülekoormus:

Annustamissoovitused vereülekannetest tingitud raua ülekoormusega lastele vanuses 2...17 aastat on samasugused nagu täiskasvanutel (vt lõik 4.2). Soovitav on seerumi ferritiini taset iga kuu jälgida, et hinnata patsiendi ravivastust ja minimeerida ülekelaatimise riski (vt lõik 4.4). Annuse arvutamisel tuleb arvesse võtta lapse aja jooksul muutuvat kaalu.

Vereülekannetest tingitud raua ülekoormusega lastel vanuses 2...5 aastat on ravimi ekspositsioon väiksem kui täiskasvanutel (vt lõik 5.2). Antud vanusegrupp võib seetõttu vajada täiskasvanutest suuremaid annuseid. Algannus peab siiski olema samasugune nagu täiskasvanutel ning sellele järgneb individuaalne annuse tiitrimine.

Vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroom:

Vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga lastel ei tohiks EXJADE graanulite annus ületada 7 mg/kg. Nendel patsientidel on ülekelaatimise vältimiseks väga oluline põhjalik LIC ja seerumi ferritiini jälgimine (vt lõik 4.4). Kui seerumi ferritiini tase on ≤ 800 $\mu\text{g/l}$, tuleb lisaks igakuisele seerumi ferritiini määramisele jälgida LIC iga kolme kuu järel.

Lapsed sünnist kuni 23. elukuuni:

EXJADE ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 23 kuud ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Neerukahjustusega patsiendid

EXJADEt ei ole uuritud neerupuudulikkusega patsientidel ja seetõttu on ravim vastunäidustatud patsientidele, kellel kreatiniini kliirens on <60 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid

EXJADEt ei soovitata kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C). Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass B) tuleb annust märkimisväärselt vähendada, suurendades seda seejärel astmeliselt kuni 50%-ni normaalse maksafunktsiooniga patsientidele soovitatavast annusest (vt lõigud 4.4 ja 5.2). EXJADEt tuleb neil patsientidel kasutada ettevaatusega. Kõigil patsientidel tuleb maksafunktsiooni kontrollida ravisel, esimesel kuul iga 2 nädala tagant ja seejärel igakuiselt (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Suukaudne.

Graanuleid manustatakse lisades kogu annus pehme toidu sisse, nt jogurti või õunapüree sisse. Sellisel kujul tuleb annus kohe ja tervenisti sisse võtta, mitte säilitada edaspidiseks kasutamiseks.

Pehmele toidule lisatud graanulid tuleb sisse võtta tühja kõhuga või koos kerge einega, üks kord ööpäevas, eelistatavalt iga päev samal ajal (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Kombinatsioon muu rauda kelaatiga raviga, kuna selliste kombinatsioonide ohutus ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 4.5).

Patsiendid, kellel kreatiniini kliirens on <60 ml/min.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerufunktsioon

Deferasiroksi kasutamist on uuritud vaid patsientidel, kelle seerumi kreatiniinisaldus ravi alustamisel oli eale vastava normivahemiku piires.

Ligikaudu 36% patsientidest täheldati kliinilistes uuringutes seerumi kreatiniinisalduse tõusu $>33\%$ ≥ 2 järgneval korral, mõnel juhul ületas see normivahemiku ülempiiri. Need suurenemised olid annusest sõltuvad. Umbes kahel kolmandikul patsientidest, kellel täheldati kreatiniinisalduse suurenemist seerumis, vähenes see allapoole mainitud 33% taset ilma annust korrigeerimata. Ülejäänud kolmandik patsiente, kellel esines seerumi kreatiniini suurenemine, ei reageerinud alati ka annuse vähendamisele või ravi katkestamisele. Mõnel juhul täheldati pärast annuse vähendamist ainult seerumi kreatiniinisalduse stabiliseerumist. Turuletulekujärgselt on deferasiroksi kasutamisel teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.8). Mõnel juhul on turuletulekujärgselt teatatud neerutalitluse halvenemine vajanud lühiajalist või püsivat dialüüsi.

Seerumi kreatiniinisalduse suurenemise põhjused ei ole välja selgitatud. Seetõttu tuleb pöörata erilist tähelepanu nende patsientide seerumi kreatiniinisalduse jälgimisele, kes saavad neerufunktsiooni pärssivaid ravimeid ning kes saavad deferasiroksi suuri annuseid ja/või mittesagedasi vereülekandeid (erütrotsüütide mass <7 ml/kg/kuus või <2 ühikut/kuus täiskasvanutel). Kuigi kliinilistes uuringutes ei täheldatud renaalseid kõrvaltoimeid pärast EXJADE dispergeeruvate tablettide annuse tõstmist üle 30 mg/kg, ei saa graanulite üle 21 mg/kg annuste korral välistada renaalsete kõrvaltoimete tekke riski suurenemist.

Seerumi kreatiniinisaldust on soovitatav enne ravi alustamist hinnata kaks korda. **Seerumi kreatiniinisaldust, kreatiniini kliirensit** (kasutades täiskasvanutel Cockcroft-Gaulti või MDRD valemit ja lastel Schwartzi valemit) ja/või plasma tsüstatiin C taset **tuleb hinnata enne ravi alustamist, seejärel üks kord nädalas EXJADEga ravi esimesel kuul või ravi muutmise järgselt (sealhulgas ravimvormi vahetamine) ning edaspidi üks kord kuus**. Komplikatsioonide risk võib olla suurem juba olemasolevate neeruprobleemidega patsientidel ning patsientidel, kes saavad neerufunktsiooni pärssivaid ravimeid. Adekvaatne hüdratsioon tuleb tagada patsientide puhul, kellel ilmneb kõhulahtisus või oksendamine.

Turuletulekujärgselt on teatatud deferasiroksiga ravi ajal tekkinud metaboolse atsidoosi juhtudest. Nendest patsientidest oli enamikul neerukahjustus, renaalne tubulopaatia (Fanconi sündroom) või kõhulahtisus või seisundid, mille korral on teadaolev tüsistus happe-alustasakaalu häire. Happe-alustasakaalu tuleb nendes populatsioonides jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele. Metaboolse atsidoosi välja kujunemisel tuleb patsiendil kaaluda EXJADE-ravi katkestamist.

Deferasiroksiga ravi saanud patsientidel, peamiselt lastel, on turuletulekujärgselt teatatud rasketest renaalse tubulopaatia vormidest (nagu Fanconi sündroom) ja neerupuudulikkusest, millega kaasnesid hüperammoneemilisest entsefalopaatiast tingitud teadvushäired. Patsientidel, kellel tekivad ravi ajal EXJADEga seletamatud vaimse seisundi muutused, tuleb arvestada hüperammoneemilise entsefalopaatia ohuga ning hinnata ammoniaagi taset.

Tabel 3

Annuse kohandamine ja ravi katkestamine neerufunktsiooni alusel

	Seerumi kreatiniinisaldus		Kreatiniini kliirens
Enne ravi alustamist	Kaks korda (2x)	ja	Üks kord (1x)
Vastunäidustatud			<60 ml/min
Jälgimine			
- Esimesel kuul pärast ravi alustamist või annuse muutmist (sealhulgas ravimvormi vahetamine)	Üks kord nädalas	ja	Üks kord nädalas
- Edaspidi	Üks kord kuus	ja	Üks kord kuus
Ööpäevase annuse vähendamine 7 mg/kg/ööpäevas võrra (graanulite korral), <i>Kui neerufunktsiooni näitajad on määratud kahel järjestikusel visiidil ning need ei ole seletatavad teiste põhjustega</i>			
Täiskasvanud	>33% üle ravieelse keskmise	ja	Väheneb <LLN* (<90 ml/min)
Lapsed	> vanusele vastav ULN**	ja/või	Väheneb <LLN* (<90 ml/min)
Pärast annuse vähendamist katkesta ravi, kui			
Täiskasvanud ja lapsed	Jätkuvalt >33% üle ravieelse keskmise	ja/või	Väheneb <LLN* (<90 ml/min)
*LLN: normi alumine piir **ULN: normi ülemine piir			

Ravi võib uuesti alustada sõltuvalt individuaalsest kliinilisest seisundist.

Annuse vähendamist või ravi katkestamist võib samuti kaaluda, kui täheldatakse kõrvalekaldeid neerude tubulaarfunktsiooni markerite sisalduses ja/või vastavalt kliinilisele vajadusele:

- Proteinuuria (analüüs tuleb teha enne ravi alustamist ja seejärel üks kord kuus)
- Glükosuuria mittediabeetikutel ja madal seerumi kaaliumi-, fosfaadi-, magneesiumi- või kusi happesisaldus, fosfatuuria, aminoatsiduuria (jälgida vastavalt vajadusele).

Renaalse tubulopaatia teket on kirjeldatud peamiselt EXJADEga ravitavatel beetalasseemiaga lastel ja noorukitel.

Kaaluda tuleb patsientide suunamist nefroloogi konsultatsioonile ning teha täiendavaid uuringuid (nt neerubiopsia), kui vaatamata annuse vähendamisele ja ravi katkestamisele:

- jääb seerumi kreatiniinisaldus kõrgeks ja
- esineb mõne muu neerufunktsiooni markeri püsiv normist erinev väärtus (nt proteinuuria, Fanconi sündroom).

Maksafunktsioon

Deferasiroksiga ravi saavatel patsientidel on täheldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist. Turuletulekujärgselt on teatatud maksapuudulikkuse juhtudest, mis mõnikord on lõppenud surmaga. Deferasiroksiga ravi saanud patsientidel, peamiselt lastel, võivad esineda maksapuudulikkuse rasked vormid, millega võivad kaasneda hüperammoneemilisest entsefalopaatiast tingitud teadvushäired. Patsientidel, kellel tekivad ravi ajal Exjadega seletamatud vaimse seisundi muutused, tuleb arvestada hüperammoneemilise entsefalopaatia ohuga ning hinnata ammoniaagi taset organismis. Patsientidel, kellel on tekkinud organismi veetasakaalu ohustavad nähud (nagu kõhulahtisus või oksendamine), eriti lastel ägeda haiguse perioodil, tuleb tähelepanu pöörata hüdratsiooni hoidmisele vajalikus mahus. Enim kirjeldati maksapuudulikkust oluliste kaasuvate haigustega, sealhulgas eelneva kroonilise

maksakahjustusega (sealhulgas tsirroos ja C-hepatiit) ja multiorganpuudulikkusega patsientidel. Ei saa välistada deferasiroksi osa kaasaaitava või raskendava tegurina (vt lõik 4.8).

Enne ravi algust on soovitatav esimesel kuul iga kahe nädala tagant ning seejärel iga kuu kontrollida transaminaaside, bilirubiini ja alkaalse fosfataasi sisaldust seerumis. Kui esineb püsiv ja progresseeruv transaminaaside aktiivsuse suurenemine, millel puudub muu teadaolev põhjus, tuleb EXJADE kasutamine katkestada. Kui maksafunktsiooni häirete põhjus on selgunud või väärtused normaliseerunud, võib kaaluda ravi ettevaatlikku uuesti alustamist väiksema annusega, millele järgneb järkjärguline annuse suurendamine.

EXJADEt ei soovitata kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) (vt lõik 5.2).

Tabel 4 Ohutusalase jälgimise soovitude kokkuvõte

Uuringud	Sagedus
Seerumi kreatiniin	Enne ravi alustamist hinnata kaks korda. Ravi esimesel kuul või pärast annuse muutmist (sealhulgas ravimvormi vahetamine) üks kord nädalas. Edaspidi üks kord kuus.
Kreatiniini kliirens ja/või plasma tsüstatiin C	Enne ravi alustamist. Ravi esimesel kuul või pärast annuse muutmist (sealhulgas ravimvormi vahetamine) üks kord nädalas. Edaspidi üks kord kuus.
Proteinuuria	Enne ravi alustamist. Edaspidi üks kord kuus.
Teised neerude tubulaarfunktsiooni markerid (nt glükosuuria mittediabeetikutel ning kaaliumi, fosfaadi, magneesiumi või kusiha madal sisaldus seerumis või fosfatuuria, aminoatsiduuria)	Vajadusel.
Seerumi transaminaaside, bilirubiini ja alkaalse fosfataasi sisaldus	Enne ravi algust. Ravi esimesel kuul iga kahe nädala tagant. Edaspidi üks kord kuus.
Kuulmise ja nägemise kontroll	Enne ravi algust. Edaspidi üks kord aastas.
Kehakaal, pikkus ja seksuaalne areng	Enne ravi alustamist. Lastel üks kord aastas.

Patsientidel, kellel on eeldatav lühike eluiga (nt kõrge riskiga müelodüsplastilised sündroomid), eriti kui kaasnevad haigused võivad suurendada kõrvaltoimete riski, võib EXJADEga saadav kasu olla piiratud ja väiksem riskidest. Selle tulemusena ei soovitata nendele patsientidele ravi EXJADEga.

Ettevaatlik tuleb olla eakate patsientidega kõrvaltoimete suurema esinemissageduse tõttu (eriti kõhulahtisus).

Andmed vereülekannetest mittesõltuva talasseemiaga lastel on väga piiratud (vt lõik 5.1). Seetõttu on EXJADE-ravi ajal lastel vajalik tähelepanelik jälgimine, et avastada kõrvaltoimete esinemist ja raua liiga. Lisaks peab arst enne EXJADE-ravi alustamist raske raua ülekoormusega vereülekannetest mittesõltuva talasseemiaga lastel olema teadlik, et pikaajalise ekspositsiooni mõju sellistel patsientidel ei ole hetkel teada.

Seedetrakti häired

Deferasiroksi saavatel patsientidel, kaasa arvatud lastel ja noorukitel, on kirjeldatud seedetrakti ülemise osa haavandeid ja hemorraagiat. Mõnedel patsientidel on täheldatud rohkete haavandite esinemist (vt lõik 4.8). Teatatud on haavanditest, mille tüsistusena on tekkinud seedetrakti perforatsioon. Samuti on kirjeldatud surmaga lõppevate seedetrakti verejooksude teket, eriti eakatel patsientidel, kellel on hematoloogilised pahaloomulised haigused ja/või madal trombotsüütide arv. EXJADE-ravi ajal peavad arstid ja patsiendid olema valvsad, juhul kui ilmnevad seedetrakti haavandi ja hemorraagia tunnused või sümptomid. Seedetrakti haavandi või hemorraagia tekkimise korral tuleb ravi EXJADEga katkestada ning viivitamatult alustada täiendava uurimise ja vastava raviga. Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes kasutavad EXJADEga samaaegselt haavandi riski suurendavaid aineid, nagu MSPVA-d, kortikosteroidid, suukaudsed bisfosfonaadid või antikoagulandid ja patsientide puhul, kelle trombotsüütide arv on alla $50000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (vt lõik 4.5).

Nahalööbed

EXJADE-ravi ajal võivad tekkida nahalööbed. Lööbed taanduvad enamikul juhtudel spontaanselt. Kui vajalik on ravi katkestamine, võib ravi pärast lööbe taandumist uuesti alustada väiksema annusega, millele järgneb järkjärguline annuse suurendamine. Rasketel juhtudel võib ravi uuesti alustamisel kasutada lühiajaliselt suukaudset hormoonravi. Teatatud on rasketest naha kõrvaltoimetest (SCAR), sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) ja eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsiooni (DRESS) esinemisest, mis võivad olla eluohtlikud. Raske naha kõrvaltoime kahtluse korral tuleb EXJADE-ravi koheselt katkestada ning seda ei tohi uuesti alustada. Ravimi väljakirjutamisel tuleb patsientidele selgitada raskete nahareaktsioonide nähte ja sümptomeid ning patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Deferasiroksi saanud patsientidel on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest (näiteks anafülaksia ja angioödeem), millest enamusel juhtudest algas reaktsioon ravi esimesel kuul (vt lõik 4.8). Kui sellised reaktsioonid tekivad, tuleb EXJADE kasutamine katkestada ning rakendada sobivat meditsiinilist abi. Anafülaktilise šoki riski tõttu ei tohi ravi deferasiroksiga uuesti alustada patsientidel, kellel on varasemalt esinenud ülitundlikkusreaktsioon (vt lõik 4.3).

Nägemine ja kuulmine

Kirjeldatud on kuulmis- (kuulmislangus) ja silma (läätsa hägustumine) kahjustusi (vt lõik 4.8). Kuulmis- ja silmauuringud (sh fundoskoopia) on soovitatav teha enne ravi alustamist ja pärast seda regulaarsete intervallide järel (iga 12 kuu järel). Kui ravi ajal täheldatakse kõrvalekaldeid, võib kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist.

Vere häired

Turuletulekujärgselt on deferasiroksiga ravi saavatel patsientidel kirjeldatud leukopeeniat, trombotsütopeeniat või pantsütopeeniat (või nende tsütopeeniate süvenemist) ja aneemia süvenemist. Enamikul nendest patsientidest esinesid olemasolevad hematoloogilised häired, mis on sageli seotud luuüdi puudulikkusega. Siiski ei saa välistada soodustavat või raskendavat rolli. Ebaselge põhjusega tsütopeeniate tekkimisel tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Muud kaalutlused

Soovitatav on seerumi ferritiinisalduse igakuine kontroll, et hinnata patsiendi ravivastust ja vältida ülekelatamist (vt lõik 4.2). Ravi ajal kõrgete annustega ja juhul, kui seerumi ferritiinisaldus läheneb eesmärkväärtusele, on soovitatav annuste vähendamine või neeru- ja maksafunktsiooni hoolikam jälgimine. Kui seerumi ferritiinisaldus langeb püsivalt alla $500 \mu\text{g/l}$ (vereülekannetest tingitud raua ülekoormuse korral) või alla $300 \mu\text{g/l}$ (vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomi korral), tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Seerumi kreatiniini-, ferritiini- ja transaminaaside sisalduse määramise tulemused peab registreerima ning nende muutusi tuleb regulaarselt hinnata.

Kahes kliinilises uuringus ei muutunud deferasiroksiga ravitud laste kasv ega seksuaalne areng 5 aasta jooksul (vt lõik 4.8). Kuid üldise ettevaatusabinõuna vereülekannetest tingitud raua ülekoormusega laste ravimisel tuleb enne ravi alustamist ja seejärel regulaarsete intervallide (iga 12 kuu) järel mõõta laste kehakaalu, pikkust ja seksuaalset arengut.

Raua raske ülekoormuse teadaolev tüsistus on südamedalitus häired. Pikaajalise EXJADE-ravi ajal tuleb raua raske ülekoormusega patsientidel kontrollida südamedalitlust.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Deferasiroksi ohutust kasutatuna koos teiste rauda kelaativate ainetega ei ole uuritud. Seetõttu ei tohi seda kasutada koos teiste rauda kelaativate ravimitega (vt lõik 4.3).

Koostoime toiduga

EXJADE graanulite manustamisel koos toiduga ei muutunud oluliselt deferasiroksi farmakokineetika. Kuigi kõrge rasvasisaldusega toit ei mõjutanud oluliselt deferasiroksi farmakokineetikat (imendumise AUC suurenes 18...19%; C_{max} ei muutunud), soovitatakse deferasiroksi graanuleid siiski manustada tühja kõhuga või koos kerge einega (vt lõik 5.2).

Ravimid, mis võivad vähendada EXJADE plasmakontsentratsiooni

Deferasiroksi metabolism sõltub UGT ensüümidest. Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus vähenes deferasiroksi (30 mg/kg ühekordse annuse, dispergeeruvad tabletid) ja tugeva UGT indutseerija rifampitsiini (korduva annuse 600 mg ööpäevas) samaaegse manustamise tulemusena deferasiroksi ekspositsioon 44% (90% CI: 37...51%). Seetõttu võib EXJADE ja tugevate UGT indutseerijate (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, ritonaviir) samaaegne kasutamine viia EXJADE efektiivsuse vähenemiseni. Nimetatud ravimite koosmanustamisel ja pärast seda tuleb kontrollida patsiendi seerumi ferriitiinisaldust ning vajadusel korrigeerida EXJADE annust.

Enterohepaatilise metabolismi ulatuse määramiseks läbi viidud uuringus vähendas kolestüramiin oluliselt deferasiroksi ekspositsiooni (vt lõik 5.2).

Koostoime midasolaami ja teiste CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ravimitega

Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus vähenes deferasiroksi dispergeeruvate tablettide ja midasolaami (CYP3A4 inhibiitori substraat) koosmanustamise tulemusena midasolaami ekspositsioon 17% (90% CI: 8%...26%). Kliiniliselt võib see mõju rohkem esile tulla. Seega peab võimaliku mõju vähenemise tõttu olema ettevaatlik, kui deferasiroksi kombineeritakse koos ainetega, mis metaboliseeritakse läbi CYP3A4 (nt tsüklosporiin, simvastatiin, hormonaalsed kontratseptiivid, bepridiil, ergotamiin).

Koostoime repagliniidi ja teiste CYP2C8 vahendusel metaboliseeritavate ravimitega

Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuring näitas, et deferasiroksi kui keskmise tugevusega CYP2C8 inhibiitori (30 mg/kg/ööpäevas, dispergeeruvad tabletid) ja repagliniidi, CYP2C8 substraadi, mida anti ühekordse annusena 0,5 mg, koosmanustamine suurendas repagliniidi AUC ja C_{max} vastavalt ligikaudu 2,3 korda (90% CI [2,03...2,63]) ja 1,6 korda (90% CI [1,42...1,84]). Deferasiroksi ja repagliniidi samaaegset kasutamist tuleks vältida, kuna nende koostoimet repagliniidi kõrgema annusega kui 0,5 mg ei ole uuritud. Kui selline kombinatsioon on vältimatu, tuleb läbi viia hoolikas kliinilise seisundi ja vere glükoositaseme jälgimine (vt lõik 4.4). Välistada ei saa deferasiroksi ja teiste CYP2C8 substraatide, nagu paklitaksel, koostoimeid.

Koostoime teofüllüüni ja teiste CYP1A2 vahendusel metaboliseeritavate ravimitega

Tervetel vabatahtlikel teostatud uuringus suurendas deferasiroksi kui CYP1A2 inhibiitori (korduvad annused suuruses 30 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas, disperseeruvad tabletid) ja CYP1A2 substraadi teofüllüüni (120 mg suurune üksikannus) samaaegne manustamine teofüllüüni AUC väärtust 84% (90% CI: 73...95%). Üksikannuse C_{max} ei muutunud, kuid kroonilise annustamise korral tuleb eeldada teofüllüüni C_{max} väärtuse suurenemist. Seetõttu ei ole deferasiroksi ja teofüllüüni samaaegne manustamine soovitatav. Kui deferasiroksi ja teofüllüüni manustatakse samaaegselt, on soovitatav jälgida teofüllüüni kontsentratsiooni ja vajadusel teofüllüüni annust vähendada. Koostoimeid deferasiroksi ja teiste CYP1A2 substraatide vahel ei saa välistada. Ravimite puhul, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP1A2 kaudu ning millel on kitsas terapeutiline indeks (nt klosapiin, tisanidiin), kehtivad samad soovitusel kui teofüllüüni puhul.

Muu teave

Deferasiroksi samaaegset kasutust koos alumiiniumi sisaldavate antatsiididega ei ole uuritud. Kuigi deferasiroks on alumiiniumi suhtes madalama afiinsusega kui raua suhtes, ei ole soovitatav võtta deferasiroksi graanuleid koos alumiiniumi sisaldavate antatsiididega.

Deferasiroksi samaaegne manustamine koos teadaolevalt haavandeid tekitava toimega ravimitega, nt mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (sh suures annuses atsetüülsalitsüülhappega), kortikosteroididega või suukaudsete bisfosfonaatidega, võib suurendada seedetrakti toksilisuse ohtu (vt lõik 4.4). Deferasiroksi samaaegne manustamine koos antikoagulantidega võib samuti seedetrakti verejooksu ohtu suurendada. Kombineerides deferasiroksi nimetatud ravimitega, tuleb patsiente hoolikalt jälgida.

Deferasiroksi samaaegsel manustamisel koos busulfaaniga tõusis busulfaani kontsentratsioon (AUC), selle koostoime mehhanism on ebaselge. Kui võimalik, tuleks esmalt kasutada busulfaani testannust, et hinnata farmakokineetikat (AUC, kliirens) kasutatava annuse määramiseks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Deferasiroksi kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed on näidanud mõningat kahjulikku toimet reproduktiivsusele emasloomale toksiliste annuste manustamisel (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Ettevaatusabinõuna soovitatakse EXJADEt raseduse ajal kasutada ainult äärmise vajaduse korral.

EXJADE võib vähendada hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust (vt lõik 4.5). Fertiilses eas naistel on soovitatav EXJADE-ravi ajal kasutada täiendavaid või alternatiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetmeid.

Imetamine

Loomkatsetes eritus deferasiroks kiiresti ja suurtes kogustes emaslooma piima. Mõju järglastele ei täheldatud. Ei ole teada, kas deferasiroks eritub inimese rinnapiima. EXJADE-ravi ajal ei soovitata last rinnaga toita.

Fertiilsus

Inimeste kohta vastavad andmed puuduvad. Loomadel ei ole leitud ebasoodsat toimet isas- või emaslooma viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

EXJADE mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiendid, kellel tekib aeg-ajalt esinev kõrvaltoime peeringlus, peavad olema ettevaatlikud autojuhtimisel või masinatega töötamisel (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes on kõige sagedasemad deferasiroksi disperseeruvate tablettide pikaajalise ravi käigus kirjeldatud kõrvaltoimed nii täiskasvanutel kui lastel seedetrakti häired (peamiselt iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus või kõhuvalu) ja nahalööve. Kõhulahtisust kirjeldatakse sagedamini 2...5 aasta vanustel lastel ja eakatel. Need reaktsioonid on annusest sõltuvad, enamasti kerge või keskmise raskusega, üldjuhul mööduvad ja taanduvad tavaliselt isegi ravi jätkumise korral.

Kliinilistes uuringutes tekkis ligikaudu 36% patsientidest annusest sõltuv seerumi kreatiniinisalduse suurenemine, kuigi enamikel jäi näitaja normivahemikku. Keskmise kreatiniini kliirensi vähenemist täheldati nii beetatalasseemiaga ja raua ülekoormusega lastel kui ka täiskasvanutel esimese raviaasta jooksul, kuid andmed näitavad, et järgnevate raviaastade jooksul väärtus edasi ei lange. Teatatud on maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemisest. Soovitav on neeru- ja maksafunktsiooni näitajate ohutusalane jälgimine. Kõrva- (kuulmislangus) ja silmahäired (läätsa hägustumine) esinevad aeg-ajalt ning soovitatav on iga-aastane läbivaatus (vt lõik 4.4).

Teatatud on rasketest naha kõrvaltoimetest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) ja eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsiooni (DRESS) esinemisest (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Teadmata:	Pantsütopeenia ¹ , trombotsütopeenia ¹ , aneemia süvenemine ¹ , neutropeenia ¹
Immuunsüsteemi häired	
Teadmata:	Ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem) ¹
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Teadmata:	Metaboolne atsidoos ¹
Psühhiaatrilised häired	
Aeg-ajalt:	Ärevus, unehäired
Närvisüsteemi häired	
Sage:	Peavalu
Aeg-ajalt:	Pearinglus
Silma kahjustused	
Aeg-ajalt:	Katarakt, makulopaatia
Harv:	Nägemisnärvipõletik
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Aeg-ajalt:	Kurtus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Aeg-ajalt:	Larüingealne valu
Seedetrakti häired	
Sage:	Kõhulahtisus, kõhukinnisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, kõhupuhitus, düspepsia
Aeg-ajalt:	Seedetrakti hemorraagia, maohaavand (kaasa arvatud mitme haavandi esinemine), gastriit
Harv:	Ösofagiit
Teadmata:	Seedetrakti perforatsioon ¹ , äge pankreatiit ¹

Maksa ja sapiteede häired

Sage:	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine
Aeg-ajalt:	Hepatiit, sapikivitõbi
Teadmata:	Maksapuudulikkus ^{1, 2}

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage:	Lööve, sügelus
Aeg-ajalt:	Pigmentatsiooni häire
Harv:	Ravimreaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)
Teadmata:	Stevensi-Johnsoni sündroom ¹ , allergiline vaskuliit ¹ , urtikaaria ¹ , <i>erythema multiforme</i> ¹ , alopeetsia ¹ , toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ¹

Neerude ja kuseteede häired

Väga sage:	Kreatiniinitaseme tõus veres
Sage:	Proteinuuria
Aeg-ajalt:	Neerutorukete funktsioonihäire ² (omandatud Fanconi sündroom), glükosuuria
Teadmata:	Äge neerupuudulikkus ^{1, 2} , tubulointerstitsiaalne nefriit ¹ , nefrolitiaas, renaalne tubulaarne nekroos ¹

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt:	Pürektsia, ödeem, väsimus
------------	---------------------------

¹ Kõrvaltoimetest on teatatud turuletulekujärgselt. Need on pärit spontaansetest teadetest, mille puhul pole alati võimalik usaldusväärselt kindlaks teha sagedust või põhjuslikku seost ravimi kasutamisega.

² Teatatud on rasketest vormidest, millega võivad kaasneda hüperammoneemilise entsefalopaatiaga seotud teadvushäired.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Sapikive ja sellega seotud sapiteede häireid kirjeldati umbes 2% patsientidest. Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemist kirjeldati ravimi kõrvaltoimena 2% patsientidest. Transaminaaside aktiivsuse suurenemist rohkem kui 10 korda üle normivahemiku ülempiiri, mis viitab hepatiidile, täheldati aeg-ajalt (0,3%). Turuletulekujärgselt on deferasiroksi kasutatavatel patsientidel kirjeldatud maksapuudulikkust, mis on mõnikord lõppenud surmaga (vt lõik 4.4). Turuletulekujärgselt on teatatud metaboolse atsidoosi juhtudest. Nendest patsientidest oli enamikul neerukahjustus, renaalne tubulopaatia (Fanconi sündroom) või kõhulahtisus või seisundid, mille korral on teadaolev tüsistus happe-alustasakaalu häire (vt lõik 4.4). Täheldatud on raskeid ägeda pankreatiidi juhtusid patsientidel, kellel ei olnud varem esinenud sapiteede häireid. Raske äge pankreatiit võib tekkida sapikivide (ja seoses sapiteede häirete) tüsistusena. Sarnaselt muu rauda kelaativa raviga on deferasiroksiga ravitud patsientidel aeg-ajalt täheldatud kuulmise halvenemist kõrgsageduslike helide suhtes ja lüües häägustumist (varajane katarakt) (vt lõik 4.4).

Kreatiniini kliirens vereülekannetest tingitud raua ülekoormuse korral

Retrospektiivses metaanalüüsis, kus uuriti vereülekandest tingitud raua ülekoormusega beetatalasseemiaga 2102 täiskasvanut ja last, keda raviti deferasiroksi dispergeeruvate tablettidega kahes randomiseeritud kliinilises uuringus ning neljas avatud uuringus kestusega kuni viis aastat, vähenes keskmine kreatiniini kliirens täiskasvanud patsientidel 13,2% (95% CI –14,4 kuni –12,1%; n=935) ja lastel 9,9% (95% CI –11,1 kuni –8,6%; n=1142), keda jälgiti esimese raviaasta jooksul. 250 patsiendil, keda jälgiti kuni viis aastat, ei täheldatud edasist keskmise kreatiniini kliirensi taseme langust järgnevate aastate jooksul.

Kliiniline uuring vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga patsientidel

1 aasta kestnud randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus (dispergeeruvate tablettide annus 10 mg/kg/ööpäevas) vereülekandest mittesõltuva talasseemia sündroomi ja raua ülekoormusega patsientidel olid kõige sagedamini esinevateks uuringuravimiga seotud kõrvaltoimeteks kõhulahtisus (9,1%), lööve (9,1%) ja iiveldus (7,3%). Ebaharilikest seerumi kreatiniini ja kreatiniini kliirensi väärtustest teatati vastavalt 5,5% ja 1,8%-l patsientidest. Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine rohkem kui 2 korda võrreldes algväärtusega ja 5 korda üle normivahemiku ülempiiri esines 1,8%-l patsientidest.

Lapsed

Kahes kliinilises uuringus ei muutunud deferasioksiga ravitud laste kasv ega seksuaalne areng 5 aasta jooksul (vt lõik 4.4).

Kõhulahtisusest teatati sagedamini lastel vanuses 2...5 aastat kui vanematel patsientidel.

Renaalsest tubulopaatiast on teatatud peamiselt beetatalasseemiaga lastel ja noorukitel, keda raviti deferasioksiga. Turuletulekujärgsetes raportites on suurem osa lastel esinenud metaboolse atsidoosi juhtudest seotud Fanconi sündroomiga.

Lastel ja noorukitel on teatatud ägedast pankreatiidist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ägeda üleannustamise varasteks nähtudeks on seedetrakti häired, nt kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. Teatatud on maksa- ja neeruhäiretest, sealhulgas maksaensüümide tõusnud aktiivsusest ja suurenenud kreatiniinisalduse juhtudest, mis taandusid pärast ravi katkestamist. Ekslikult manustatud ühekordne 90 mg/kg annus põhjustas Fanconi sündroomi, mis taandus pärast ravi katkestamist.

Deferasiroksile ei ole kindlat antidooti. Näidustatud on nii üleannustamise standardprotseduurid kui sümptomaatiline ravi, vastavalt meditsiinilisele vajadusele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: raudkelaate moodustavad ained, ATC-kood: V03AC03

Toimemehhanism

Deferasiroks on suukaudselt manustatav kelaativ aine, mis on väga selektiivne kolmevalentse raua suhtes. See on tridentaat-ligand, mis seob raua suure afiinsusega suhtes 2:1. Deferasiroks soodustab raua eritumist, peamiselt väljaheitega. Deferasiroksil on väike afiinsus tsiingi ja vase suhtes ning see ei põhjusta nende metallide püsivalt madalat sisaldust seerumis.

Farmakodünaamilised toimed

Rauatasakaalu metaboolses uuringus talasseemiaga täiskasvanud patsientidel, kellel esines raua ülekoormus, kutsus deferasioks ööpäevastes annustes 10, 20 ja 40 mg/kg (dispergeeruvad tabletid) esile raua keskmise eritumise vastavalt 0,119, 0,329 ja 0,445 mg Fe/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilise efektiivsuse uuringutes kasutati EXJADE dispergeeruvaid tablette (allpool nimetatud „deferasioks“). Võrreldes deferasioksi dispergeeruva tabletiga, on deferasioksi graanulite annus 34% madalam deferasioksi dispergeeruvate tablettide annusest, ümardatuna lähima terve tabletini (vt lõik 5.2).

Deferasioksi kasutamist on uuritud 411 täiskasvanul (vanuses ≥ 16 aastat) ja 292 lapsel (vanuses 2...<16 aastat), kellel esines vereülekannetest tingitud raua krooniline ülekoormus. 52 last olid vanuses 2...5 aastat. Vereülekandeid vajanud haigusseisundid oli beetatalasseemia, sirprakuline aneemia ning

muud kaasasündinud ja omandatud aneemiad (müelodüsplastilised sündroomid [MDS], Diamond-Blackfani sündroom, aplastiline aneemia ja muud väga harva esinevad aneemiad).

Igapäevane ravi deferasiroksi disperseeruvate tablettide annustega 20 ja 30 mg/kg ühe aasta jooksul viis sageli vereülekandeid saavatel beetatalasseemiaga täiskasvanutel ja lastel organismi kogu rauasisalduse näitajate vähenemiseni; maksa rauasisaldus vähenes keskmiselt ligikaudu -0,4 ja -8,9 mg Fe/g maksa kohta (biopsia kuivkaal) ja seerumi ferritiinisaldus keskmiselt ligikaudu -36 ja -926 µg/l (vastavalt 20 ja 30 mg/kg annuse puhul). Samade annuste puhul oli raua eritumise : raua manustamise suhe vastavalt 1,02 (näitab neto rauatasakaalu) ja 1,67 (näitab neto raua eemaldamist). Deferasiroks kutsus esile raua ülekoormusega patsientidel sarnase ravivastuse ka teiste aneemiade korral. Ööpäevased annused 10 mg/kg (disperseeruvad tabletid) ühe aasta jooksul võivad säilitada maksa raua- ja seerumi ferritiinisaldust ning esile kutsuda neto rauatasakaalu patsientidel, kes saavad harva vereülekandeid või verevahetust. Igakuine seerumi ferritiinisalduse kontroll peegeldas maksa rauasisalduse muutusi näidates, et seerumi ferritiinisalduse muutusi saab kasutada ravivastuse jälgimiseks. Piiratud kliiniline kogemus MRI kasutamisel (29 patsiendil oli ravi alustamisel normikohane südamefunktsioon) näitab, et ravi deferasiroksi annustega 10...30 mg/kg ööpäevas (disperseeruvad tabletid) 1 aasta jooksul võib vähendada ka rauasisaldust südames (MRI T2* suurenes keskmiselt 18,3-lt 23,0 millisekundini).

Keskse võrdlusuuringu põhianalüüs, kus osales 586 beetatalasseemia ja vereülekannetest tingitud raua ülekoormusega patsienti, ei demonstreerinud deferasiroksi disperseeruvate tablettide samaväärsust deferoksamiiniga, kui analüüsiti kogu patsientide populatsiooni. Selle uuringu *post-hoc* analüüsist ilmnes, et samaväärsuse kriteeriumid saavutati deferasiroksi disperseeruvate tablettidega (20 ja 30 mg/kg) või deferoksamiiniga (35...≥50 mg/kg) ravitud patsientide alagrupis, kellel raua kontsentratsioon maksas oli ≥7 mg Fe/g kuivkaalu kohta. Kuid deferasiroksi disperseeruvate tablettidega (5 ja 10 mg/kg) või deferoksamiiniga (20...35 mg/kg) ravitud patsientidel, kelle raua kontsentratsioon maksas oli <7 mg Fe/g kuivkaalu kohta, samaväärsust ei saavutatud tasakaalu puudumise tõttu kahe kelaativa ravimi annustamise vahel. See tekkis sellepärast, et deferoksamiini kasutanud patsientidel lubati jätkata uuringueelse annuse kasutamist, isegi kui see oli suurem protokollis määratletud annusest. Selles keskses uuringus osales 56 alla 6-aastast patsienti, neist 28 said deferasiroksi disperseeruvaid tablette.

Mittekliinilistest ja kliinilistest uuringutest ilmnes, et deferasiroksi disperseeruvad tabletid võivad olla sama efektiivsed kui deferoksamiin, kui neid annustatakse suhtes 2:1 (st et deferasiroksi disperseeruvate tablettide annus on arvuliselt poole väiksem deferoksamiini annusest). Deferasiroksi graanulite korral tuleb kaaluda annustamist suhtes 3:1 (st deferasiroksi graanulite annust, mis on arvuliselt üks kolmandik deferoksamiini annusest). Kuid seda annustamissoovitust ei ole kliinilistes uuringutes prospektiivselt hinnatud.

Erinevate harvaesinevate aneemiade või sirprakulise aneemiaga patsientidel, kelle raua kontsentratsioon maksas oli ≥7 mg Fe/g kuivkaalu kohta, viisid deferasiroksi disperseeruvad tabletid annustes kuni 20 ja 30 mg/kg maksa rauasisalduse ja seerumi ferritiinisalduse vähenemiseni, mis oli võrreldav patsientidega, kellel esines beetatalasseemia.

Platseebokontrolliga randomiseeritud uuringusse kaasati 225 MDS-iga (Madal/Int-1 risk) ja vereülekandest tingitud raua ülekoormusega patsienti. Uuringu tulemused viitavad, et deferasiroksil on positiivne mõju juhtudevabale elulemusele (koondtulemusnäitaja, mis hõlmab mittefataalseid südame või maksa juhte) ja seerumi ferritiini sisaldusele. Ohutusprofiil ühtis eelnevate uuringutega täiskasvanud MDS patsientidel.

5-aastases vaatlusuuringus, kuhu oli kaasatud deferasiroksiga ravitud 267 vereülekandest tingitud hemosideroosiga last vanuses 2 kuni <6 aastat (uuringusse kaasamise hetkel), ei täheldatud ühtegi kliiniliselt olulist erinevust Exjade ohutuses ja ravi taluvuses, võrreldes 2 kuni <6 aasta vanuseid lapsi täiskasvanutega ja vanemate lastega, sealhulgas seerumi kreatiniinisalduse suurenemine >33% ja normivahemiku ülempiiri ületamine ≥2 järjestikusel korral (3,1%) ning seerumialaniinaminotransferaasi (ALAT) sisalduse suurenemine 5-kordselt üle normivahemiku ülempiiri

(4,3%). Üksikuid ALAT ja aspartaaminotransferaasi sisalduse suurenemise juhte teatati vastavalt 20,0%-l ja 8,3%-l uuringus osalenud 145-st patsiendist.

Deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettide ja disperseeruvate tablettide ohutuse uuringus raviti 24 nädala vältel 173 vereülekandest tingitud talasseemiaga või müelodüsplastilise sündroomiga täiskasvanud patsienti ja last. Leiti, et õhukese polümeerikattega tablettide ja disperseeruvate tablettide ohutusprofiil on sarnane.

Avatud 1:1-le randomiseeritud uuringus, mis hõlmas 224 vereülekandest tingitud aneemia ja raua ülekoormusega lapspatsienti vanuses 2...<18 aastat, hinnati deferasiroksi graanulite ravisoostumust, efektiivsust ja ohutust võrreldes disperseeruvate tablettidega. Enamusel uuringupatsientidest (142, 63,4%) oli diagnoositud beetatalasseemia raske vorm, 108 (48,2%) patsienti ei olnud rauda kelaativat ravi varem saanud (mediaanvanus 2 aastat; 96,2% vanuses 2...<10 aastat), samal ajal kui 116 (51,8%) patsienti olid rauda kelaativat ravi varem saanud (mediaanvanus 7,5 aastat; 71,6% vanuses 2...<10 aastat), kellest 68,1% oli eelnevalt ravitud deferasiroksiga. Rauda kelaativat ravi eelnevalt mittesaanute 24. nädala tulemuste esmasel analüüsil oli ravisoostumuse määr 84,26% ja 86,84% vastavalt deferasiroksi disperseeruvate tablettide ning deferasiroksi graanulite ravirühmades ilma statistiliselt olulise erinevusega. Ravirühmade vahel ei leitud statistiliselt olulist erinevust ka seerumi ferritiini taseme keskmises muutuses algväärtusest (-171,52 µg/l [95% CI: -517,40, 174,36] disperseeruvate tablettide rühmas ning 4,84 µg/l [95% CI: -333,58, 343,27] graanulite rühmas; graanulite ja disperseeruvate tablettide rühmade keskväärtuste erinevus 176,36 µg/l [95% CI: -129,00, 481,72], kahepoolne p-väärtus=0,25). Uuringust ilmnes, et deferasiroksi graanulite ja disperseeruvate tablettide ravisoostumus ja efektiivsus ei erinenud kummalgi mõõdetud ajahetkel (24. ja 48. nädalal). Graanulite ja disperseeruvate tablettide ohutusprofiil on sarnane.

Vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga ja raua ülekoormusega patsientidel hinnati ravi deferasiroksi disperseeruvate tablettidega 1 aasta kestnud, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus. Uuringus võrreldi kahte erinevat deferasiroksi disperseeruvate tablettide raviskeemi (algannused 5 ja 10 mg/kg/päev, 55 patsienti mõlemas grupis) ja vastavat platseebot (56 patsienti). Uuringus osales 145 täiskasvanud patsienti ja 21 last. Peamine efektiivsusnäitaja oli maksa rauakontsentratsiooni (LIC) muutus võrreldes esialgse tasemega pärast 12-kuulist ravi. Üks teisestest efektiivsusnäitajatest oli seerumi ferritiini taseme muutus, kui võrreldi esialgset ja neljanda kvartali taset. Esialgses annuses 10 mg/kg/päevas vähendasid deferasiroksi disperseeruvad tabletid keha üldist rauataset. Keskmiselt vähenes deferasiroksi disperseeruvate tablettidega ravitud patsientidel raua kontsentratsioon maksas 3,80 mg Fe/g dw võrra (algannus 10 mg/kg/päev) ja tõsis platseeboga ravitud patsientidel 0,38 mg Fe/g dw võrra (p<0,001). Keskmiselt vähenes seerumi ferritiini tase deferasiroksi disperseeruvate tablettidega ravitud patsientidel 222,9 µg/l (algannus 10 mg/kg/päev) ja tõsis platseeboga ravitud patsientidel 115 µg/l (p<0,001).

5.2 Farmakokineetilised omadused

EXJADE graanulitel on suurem biosaadavus kui EXJADE disperseeruvatel tablettidel. Pärast annuse kohandamist on graanulite tugevus (4 x 90 mg) vastav EXJADE disperseeruva tableti tugevusele (500 mg), arvestades ravimi plasmakontsentratsiooni kõveraallust keskmist pindala (AUC) tühja kõhu tingimustes. C_{max} suurenes 34% (90% CI: 27,9%...40,3%) võrra; siiski kliinilise ekspositsiooni/ravivastuse analüüsis ei ilmnunud, et sellisel väärtuse suurenemisel oleks kliiniliselt oluline mõju.

Imendumine

Deferasiroksi (disperseeruvad tabletid) suukaudse manustamise järgselt on keskmine aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni (t_{max}) ligikaudu 1,5...4 tundi. Deferasiroksi (disperseeruvad tabletid) absoluutne biosaadavus (AUC) on ligikaudu 70% võrreldes intravenoosse annusega. Graanulite absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks tehtud. Graanulite biosaadavus oli 52% suurem võrreldes disperseeruvate tablettidega.

Toidu mõju biosaadavusele uuriti manustades graanuleid tervetele vabatahtlikele, kes paastasid ja kasutasid madala rasvasisaldusega (rasvasisaldus = ligikaudu 30% kaloraažist) või kõrge rasvasisaldusega (rasvasisaldus >50% kaloraažist) toitu ning tulemused näitasid, et madala rasvasisaldusega toidu korral vähenesid veidi AUC ja C_{max} (vastavalt 10% ja 11%). Kõrge rasvasisaldusega toidu korral suurenes veidi ainult AUC (18%). Toidu mõju puudus, kui graanuleid manustati koos õunapüree või jogurtiga.

Jaotumine

Deferasiroks seondub ulatuslikult (99%) plasmavalkudega (peaaegu ainult seerumi albumiiniga) ning sellel on väike jaotusruumala – täiskasvanutel ligikaudu 14 liitrit.

Biotransformatsioon

Deferasiroks metaboliseerub peamiselt glükuronisatsiooni teel, millele järgneb eritumine sapiga. Tõenäoliselt esineb glükuronidaatide dekonjugatsioon sooles ning sellele järgnev reabsorptsioon (enterohepaatiline retsirkulatsioon); tervete vabatahtlikega uuringus alanes deferasiroksi kontsentratsioon (AUC) kolestüramiini manustamisel pärast ühekordset deferasiroksi annust 45% võrra.

Deferasiroksi glükuronisatsioon toimub peamiselt UGT1A1 ning vähemal määral UGT1A3 vahendusel. Deferasiroksi CYP450 poolt katalüüsitud (oksüdatiivne) metabolism on inimestel minimaalne (umbes 8%). *In vitro* ei ole täheldatud deferasiroksi metabolismi inhibeerimist hüdroksüurea poolt.

Eritumine

Deferasiroks ja tema metaboliidid erituvad peamiselt väljaheitega (84% annusest). Deferasiroksi ja tema metaboliitide eritumine neerude kaudu on minimaalne (8% annusest). Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) jäi vahemikku 8...16 tundi. Deferasiroksi sapiga eritumises osalevad kandjad MRP2 ja MXR (BCRP).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Püsi kontsentratsiooni seisundis suurenevad deferasiroksi C_{max} ja AUC_{0-24h} ligikaudu lineaarselt annusega. Korduval manustamisel suurenes ekspositsioon akumulatsioonifaktori 1,3...2,3 võrra.

Patsientide iseloomustus

Lapsed

Pärast ühekordsete ja korduvannuste manustamist oli deferasiroksi üldine ekspositsioon noorukitel (12...≤17-aastased) ja lastel (2...<12-aastased) väiksem kui täiskasvanud patsientidel. Alla 6-aastastel lastel oli ekspositsioon ligikaudu 50% väiksem kui täiskasvanutel. Kuna annust kohandatakse individuaalselt vastavalt ravivastusele, ei ole oodata selle kliinilisi tagajärgi.

Sugu

Naistel on deferasiroksi kliirens mõõdukalt aeglasem (17,5% võrra) kui meestel. Kuna annust kohandatakse individuaalselt vastavalt ravivastusele, ei ole oodata selle kliinilisi tagajärgi.

Eakad patsiendid

Eakatel (65-aastastel ja vanematel) patsientidel ei ole deferasiroksi farmakokineetikat uuritud.

Neeru- või maksakahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole deferasiroksi farmakokineetikat uuritud. Transaminaaside aktiivsuse suurenemine kuni 5 korda üle normivahemiku ülempiiri ei mõjutanud deferasiroksi farmakokineetikat.

Kliinilises uuringus, kus kasutati üksikuid deferasiroksi dispergeeruvate tablettide annuseid 20 mg/kg, suurenes deferasiroksi keskmine plasmakontsentratsioon kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass A) 16% ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass B) 76% võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Deferasiroksi keskmine C_{max} suurenes kerge või

mõõduka maksakahjustusega patsientidel 22%. Ühel raske maksakahjustusega patsiendil (Child-Pugh' klass C) suurenes plasmakontsentratsioon 2,8 korda (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse või kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Põhilisteks leidudeks olid nefrotoksilisus ja läätse hägustumine (katarakt). Sarnaseid leide täheldati vastsündinutel ja noortel loomadel. Nefrotoksilisus arvatakse olevat peamiselt tingitud raua kaotusest loomadel, kellel ei esinenud eelnevalt raua ülekoormust.

In vitro genotoksilisuse testid olid negatiivsed (Amesi test, kromosoomide aberratsiooni test), samas kui deferasiroks põhjustas *in vivo* mikrotuumade moodustumist luuüdis, kuid mitte maksas, kui seda manustati surmavates annustes raua ülekoormusega rottidele. Selliseid toimeid ei täheldatud eelneva raua ülekoormusega rottidel. Deferasiroks ei olnud kartsinogeenne, kui seda manustati rottidele 2-aastat kestnud uuringus ja transgeensetele p53+/- heterosügootsetele hiirtele 6-kuulises uuringus.

Reproduktsoonitoksisust hinnati rottidel ja küülikutel. Deferasiroks ei olnud teratogeenne, kuid põhjustas rottidel skeletivariatsioonide ja surnultsündide suurenenud esinemissagedust, kui raua ülekoormusega emasloomale manustati suuri, tugevalt toksilisi annuseid. Deferasiroks ei põhjustanud muid toimeid fertiilsusele või reproduktiivsele funktsioonile.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon
Povidoon
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Poloksameer

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüetüleentereftalaat (PET)/alumiinium/polüetüleen (PE) fooliumi kotikesed.

Üksikpakendis on 30 kotikest.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

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

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. august 2006
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. aprill 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

EXJADE 90 mg, 180 mg ja 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Hispaania

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

EXJADE 90 mg, 180 mg ja 360 mg graanulid kotikeses

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Hispaania

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne EXJADE turuletulekut peab müügiloa hoidja saavutama igas liikmesriigis kokkuleppe kohaliku raviametiga teavitusprogrammi lõpliku sisu, vormi osas, sealhulgas ka kommunikatsiooni- ja jaotuskanali ning teiste programmide üksikasjade suhtes.

Teavitusprogrammi eesmärk on läbi tervishoiutöötajate ja patsientide teavitamise minimeerida järgmisi riske:

- mittevastavus annustamise ja bioloogilise seirega;
- ravivead, mis võivad tekkida üleminekust EXJADE õhukese polümeerikattega tablettide/graanulite ja geneerilise deferasiroksi disperseerivate tablettide vahel.

Ravivea risk tuleneb üleminekust EXJADE õhukese polümeerikattega tablettide/graanulite ja turul saadaolevate erinevate müügiloa hoidjate geneerilise deferasiroksi disperseerivate tablettide vahel ning vastavalt vajadusele sõltuvalt nende ravimvormide turulolekust riiklikul tasandil. Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus EXJADEt turustatakse, jagatakse kõikidele tervishoiutöötajatele ja patsientidele, kes EXJADEt kas ordineerivad, väljastavad või kasutavad, järgmised teabematerjalid saadaolevatele ravimvormidele (EXJADE õhukese polümeerikattega tabletid ja EXJADE graanulid) kõikide näidustuste puhul:

- arstimaterjal;
- patsiendimaterjal.

Materjale tuleb perioodiliselt jagada, eriti oluline on see pärast ravimiteabe olulisi ohutusalseid muudatusi, mille tagajärjel on õigustatud teabematerjalide uuendamine.

Müügiloa hoidja kasutab ravimvormide jaoks (õhukese polümeerikattega tabletid ja graanulid) selgesti eristuvaid välispakendeid, blistreid ja tablette.

Arstile mõeldud õppematerjal peab sisaldama:

- ravimi omaduste kokkuvõtet;
- juhendit tervishoiutöötajatele (mis sisaldab ka arsti kontroll-lehte).

Juhend tervishoiutöötajatele peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- Euroopa Liidus saadaolevate deferasiroksi ravimvormide (EXJADE õhukese polümeerikattega tabletid ja graanulid) kirjeldus
 - Erinevad annustamisrežiimid
 - Erinevad manustamistingimused
- EXJADE õhukese polümeerikattega tablettide/graanulite ja EXJADE disperseeruvate tablettide annuse teisendamise tabel annuse arvutamiseks üleminekul EXJADE õhukese polümeerikattega tablettide/graanulite ja geneerilise deferasiroksi disperseeruvate tablettide vahel
- Soovitavad annused ja ravi alustamise eeskirjad
- Vajadus jälgida igakuiselt seerumi ferritiinisaldust.
- Deferasiroksi kasutamine võib mõnedel patsientidel põhjustada seerumi kreatiniinisalduse suurenemise
 - Seerumi kreatiniinisalduse monitoorimise vajadus
 - Kahel korral enne ravi alustamist
 - Igal nädalal esimese kuu jooksul pärast ravi alustamist või ravi muutmist
 - Sellele järgnevalt üks kord kuus
 - Vajadus vähendada annust 7 mg/kg, kui seerumi kreatiniinisaldus suureneb:
 - Täiskasvanud: >33% võrreldes ravieelsega ja kreatiniini kliirens <LLN (alla normaalväärtuse alumise piiri, 90 ml/min)
 - Lapsed: kas >ULN (üle normaalväärtuse ülemise piiri) või kui kreatiniini kliirens langeb <LLN kahel järjestikusel visiidil.
 - Vajadus katkestada ravi, kui pärast annuse vähendamist seerumi kreatiniinisaldus suureneb:
 - Täiskasvanud ja lapsed: jääb >33% ravieelsest väärtusest või kreatiniini kliirens <LLN (90 ml/min)
 - Neerubiopsia võib osutuda vajalikuks:
 - Kui seerumi kreatiniinisaldus on suurenenud ning lisaks sellele esineb mingi muu normist kõrvalekalle (nt proteinuuria, Fanconi sündroomi tunnused).
- Kreatiniini kliirensi mõõtmise olulisus
- Lühielevaade kreatiniini kliirensi mõõtmise meetoditest
- EXJADE-ravi saanud patsientidel võib esineda seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemist
 - Vajadus teha maksafunktsiooni testid enne ravi määramist, seejärel igakuiselt või ka sagedamini, kui see osutub kliiniliselt vajalikuks
 - Ravimit ei määrata raske maksahaigusega patsientidele
 - Vajadus katkestada ravi, kui täheldatakse püsivat progresseeruvat maksaensüümide taseme suurenemist.
- Vajadus igaaastaseks kuulmis- ja nägemisfunktsiooni kontrolliks
- Vajadus ülevaatliku tabeli järele, milles on toodud seerumi kreatiniini, kreatiniini kliirensi, proteinuuria, maksaensüümide, ferritiini ravieelsed väärtused järgmise skeemi kohaselt:

Enne ravi alustamist	
Seerumi kreatiniinisaldus päeval - X	Väärtus 1
Seerumi kreatiniinisaldus päeval - Y	Väärtus 2

X ja Y on päevad (määratakse kindlaks), millal tehakse ravi alustamise eelsed uuringud.

- Hoiatus ülekelatamise riski ja vajaduse kohta jälgida hoolikalt seerumi ferritiini taset ning neeru- ja maksafunktsiooni.
- Raviannuse kohandamise ja katkestamise eeskiri, kui soovitud seerumi ferritiini tase +/- raua kontsentratsioon maksas on saavutatud.
- Ravisoovitused vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomi korral:
 - Teave, et vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomi korral on soovitatav ainult üks ravikuur
 - Hoiatus, et laste puhul on vajalik maksas raua kontsentratsiooni ja seerumi ferritiini taseme hoolikas jälgimine
 - Hoiatus, et hetkel puuduvad ohutusalsed andmed pikaajalise ravi kohta lastel

Patsiendimaterjalid peavad sisaldama:

- pakendi infolehte;
- juhendit patsiendile.

Patsiendile antav juhend peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- Informatsiooni seerumi kreatiniinisalduse, kreatiini kliirensi, proteiinuuria, maksaensüümide taseme ja ferritiini laboratoorsete analüüside tulemuste regulaarse jälgimise ja selle sageduse kohta
- Informatsioon selle kohta, et neerufunktsiooni tõsiste häirete korral võib vajalikuks osutuda neerubiopsia
- Informatsioon selle kohta, et saadaval on mitu suukaudset ravimvormi (nt õhukese polümeerikattega tabletid, graanulid ja geneerilise deferasiroksi dispergeeruvad tabletid) koos nende ravimvormide peamiste erinevustega (s.o erinev annustamisrežiim, erinevad manustamistingimused, eriti koos toiduga)

• Müügilooajärgsed kohustused

Müügiloo hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloo saamise järgne mittesekkuv ohutusuring: Deferasiroksi dispergeeruvate tablettide ja õhukese polümeerikattega tablettide pikaajalise kasutamise ja ohutuse hindamiseks kohustub müügiloo hoidja vastavalt Inimravimite Komitee poolt heaks kiidetud uuringuplaanile läbi viima kohort-jälgimisuuringu vereülekannetest mittesõltuva talasseemiaga üle 10-aastastel lastel, kellel ravi deferoksamiiniga on vastunäidustatud või ebapiisav. Kliinilise uuringu raport tuleb esitada järgneva kuupäevaks:	Juuli 2025

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Exjade 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

deferasiroxum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg deferasiroksi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/356/011
EU/1/06/356/012

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Exjade 90 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**HULGIPAKENDI KARP (SEALHULGAS *BLUE BOX*)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Exjade 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

deferasiroxum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg deferasiroksi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid

Hulgipakend: 300 (10 pakendit, iga 30) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/356/013

300 (10 pakendit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Exjade 90 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**HULGIPAKENDI VAHEKARP (ILMA BLUE BOX'ITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Exjade 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

deferasiroxum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg deferasiroksi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid

30 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/356/013

300 (10 pakendit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Exjade 90 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Exjade 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

deferasiroxum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Exjade 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid

deferasiroxum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 180 mg deferasiroksi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/356/014
EU/1/06/356/015

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Exjade 180 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**HULGIPAKENDI KARP (SEALHULGAS *BLUE BOX*)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Exjade 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid

deferasiroxum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 180 mg deferasiroksi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid

Hulgipakend: 300 (10 pakendit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/356/016

300 (10 pakendit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Exjade 180 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**HULGIPAKENDI VAHEKARP (ILMA BLUE BOX'ITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Exjade 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid

deferasiroxum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 180 mg deferasiroksi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid

30 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/356/016

300 (10 pakendit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Exjade 180 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Exjade 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid
deferasiroxum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Exjade 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid

deferasiroxum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 360 mg deferasiroksi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/356/017
EU/1/06/356/018

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Exjade 360 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**HULGIPAKENDI KARP (SEALHULGAS *BLUE BOX*)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Exjade 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid

deferasiroxum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 360 mg deferasiroksi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid

Hulgipakend: 300 (10 pakendit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/356/019

300 (10 pakendit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Exjade 360 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**HULGIPAKENDI VAHEKARP (ILMA BLUE BOX'ITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Exjade 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid

deferasiroxum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 360 mg deferasiroksi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid

30 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/356/019

300 (10 pakendit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Exjade 360 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Exjade 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid
deferasiroxum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Exjade 90 mg graanulid kotikeses
deferasiroxum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab 90 mg deferasiroksi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Graanulid kotikeses

30 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/356/020 30 kotikest

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Exjade 90 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKESED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Exjade 90 mg graanulid
deferasiroxum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

162 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Exjade 180 mg graanulid kotikeses
deferasiroxum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab 180 mg deferasiroksi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Graanulid kotikeses

30 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/356/021 30 kotikest

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Exjade 180 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKESED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Exjade 180 mg graanulid
deferasiroxum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

324 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Exjade 360 mg graanulid kotikeses
deferasiroxum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab 360 mg deferasiroksi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Graanulid kotikeses

30 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/356/022 30 kotikest

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Exjade 360 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKESED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Exjade 360 mg graanulid
deferasiroxum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

648 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

EXJADE 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EXJADE 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EXJADE 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid
deferasiroks (*deferasiroxum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud ainult teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on EXJADE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne EXJADE võtmist
3. Kuidas EXJADEt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas EXJADEt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on EXJADE ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on EXJADE

EXJADE sisaldab toimeainet, mille nimetus on deferasiroks. See on rauda kelaativ aine, ravim, mida kasutatakse liigse raua (nimetatakse ka raua ülekoormuseks) eemaldamiseks organismist. Ravim seob ja eemaldab liigse raua, mis eritatakse peamiselt väljaheitega.

Milleks EXJADEt kasutatakse

Patsiendid erinevat tüüpi aneemia ehk kehvveresuse (nt talasseemia, sirprakuline aneemia või müelodüsplastilised sündroomid (MDS)) korral võivad vajada korduvaid vereülekandeid. Samas võivad korduvad vereülekanded põhjustada liigse raua kuhjumist. See on tingitud vere rauasisaldusest ning organismil puudub loomulik tee vereülekannetega saadud liigse rauakoguse eemaldamiseks. Vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga patsientidel võib samuti aja jooksul tekkida raua ülekoormus, põhiliselt toidust saadava raua suurenenud imendumise tõttu, mis on vastuseks vererakkude vähesele hulgale. Aja jooksul võib liigne raud kahjustada tähtsaid organeid nagu maks ja süda. *Rauda kelaativateks aineteks* nimetatud ravimeid kasutatakse liigse raua eemaldamiseks ja organkahjustuse riski vähendamiseks.

EXJADE on näidustatud sagedastest vereülekannetest tingitud raua kroonilise ülekoormuse raviks raske beetatalasseemiaga patsientidel vanuses alates 6 aasta vanusest.

EXJADE on näidustatud ka raua kroonilise ülekoormuse raviks, kui ravi deferoksamiiniga on vastunäidustatud või on ebapiisav mittesagedastest vereülekannetest tingitud raua ülekoormuse raviks raske beetatalasseemiaga patsientidele, teiste aneemiatega patsientidele ja lastele vanuses 2 kuni 5 aastat.

EXJADEt kasutatakse ka nende 10-aastaste ja vanemate patsientide raviks, kellel on talasseemia sündroomiga seostatud raua ülekoormus, aga kes ei ole sõltuvad vereülekannetest juhul, kui ravi deferoksamiiniga on vastunäidustatud või ebapiisav.

2. Mida on vaja teada enne EXJADE võtmist

EXJADEt ei tohi kasutada

- kui olete deferasiroksi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui see kehtib teie kohta, **teavitage sellest arsti enne EXJADE võtmist**. Kui te arvate, et võite olla allergiline, küsige nõu oma arstilt;
- kui teil on mõõduka raskusega või raske neeruhaigus;
- kui võtate muid rauda kelaativaid ravimeid.

EXJADE ei ole soovitatav

- kui teil on hilises staadiumis müelodüsplastiline sündroom (MDS; luuüdi vererakkude tootmine on langenud) või kauglearenenud vähk.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne EXJADE võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on probleeme neerude või maksaga;
- kui teil on raua ülekoormusest tingitud südameprobleem;
- kui te märkate, et uriini kogus on märkimisväärselt vähenenud (neeruprobleemi tunnus);
- kui teil tekib raskekujuline lööve või hingamisraskused ja pearinglus või peamiselt näo- ja kurgupiirkonna turse (ägeda allergilise reaktsiooni tunnused, vt ka lõik 4 “Võimalikud kõrvaltoimed”);
- kui teil esineb kombinatsioon järgmistest sümptomitest: lööve, nahapunetus, villid huultel, silmade ümber või suus, nahaketendus, kõrge palavik, gripilaadsed sümptomid, lümfisõlmede suurenemine (raskekujulise nahareaktsiooni tunnused, vt ka lõik 4 “Võimalikud kõrvaltoimed”);
- kui teil esineb kombinatsioon väsimusest, ülakõhuvalust paremal, naha või silmade kollasusest või kollasuse süvenemisest ja uriini tumenemisest (maksaprobleemi tunnused);
- kui teil esineb raskusi mõtlemisega, meeldejätmisega või lahenduse leidmisega, olete vähem ärgas või teadlik või tunnete ennast väga loiuks ja teie energiatase on madal (ammoniaagi kõrge veresisalduse nähud, mis võivad olla seotud maksa või neerude probleemidega, vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”);
- kui te oksendate verd ja/või teie väljaheide on musta värvi;
- kui teil esineb korduvalt kõhuvalu, eriti pärast söömist või EXJADE võtmist;
- kui teil esinevad korduvalt kõrvetised;
- kui teie vereproovis on madal vereliistakute või valgeliblede tase;
- kui teie nägemine on hägune;
- kui teil esineb kõhulahtisus või oksendamine.

Kui teil esineb mõni nimetatud kõrvaltoimetest, teavitage koheselt oma arsti.

EXJADE-ravi jälgimine

Ravi ajal tehakse teile regulaarselt vere- ja uriinianalüüse. Nende põhjal hinnatakse organismi rauasisaldust (mõõtes *ferritiini* taset veres), et kindlaks teha, kui hästi EXJADE toimib. Analüüside põhjal hinnatakse ka teie neeru- (mõõtes kreatiniinisaldust veres, valgu esinemist uriinis) ja maksatalitlust (mõõtes transaminaaside aktiivsust veres). Võimalik, et teie arst peab teilt võtma neerust koeproovi (biopsia), kui kahtlustatakse olulist neerukahjustust. Teile võidakse samuti teha MRT (magnetresonantstomograafia) uuring, et määrata raua hulka teie maksas. Teie arst võtab nende analüüside tulemusi arvesse, et leida teile sobiv EXJADE annus ja samuti kasutab neid analüüse, et otsustada, millal te peaksite EXJADE võtmise lõpetama.

Ettevaatusabinõuna kontrollitakse ravi ajal üks kord aastas teie nägemist ja kuulmist.

Muud ravimid ja EXJADE

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eriti puudutab see järgnevaid ravimeid:

- teised rauda kelaativad ained, mida ei tohi võtta koos EXJADEga;
- alumiiniumi sisaldavaid antatsiidid (kõrvetiste ravimid), mida ei tohi võtta samal ajal EXJADEga;
- tsüklosporiin (kasutatakse siiratud organi äratõukereaktsiooni vältimiseks keha poolt või teiste seisundite puhul, nagu reumatoidartriit või atoopiline dermatiit);
- simvastatiin (kasutatakse kolesterooli alandamiseks);
- teatud valuvaigistid või põletikuvastased ravimid (nt atsetüülsalitsüülhape (aspiriin), ibuprofeen, kortikosteroidid);
- suukaudsed bisfosfonaadid (kasutatakse osteoporoosi ravimiseks);
- antikoagulandid (kasutatakse vere hüübimise ennetamiseks või ravimiseks);
- hormonaalsed kontratseptiivid;
- bepridiil, ergotamiin (kasutatakse südamehaiguste ja migreeni raviks);
- repagliniid (kasutatakse suhkurtõve raviks);
- rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi raviks);
- fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin (kasutatakse epilepsia raviks);
- ritonaviir (kasutatakse HIV-nakkuse raviks);
- paklitaksel (kasutatakse vähi raviks);
- teofülliin (kasutatakse hingamisteede haiguste, nagu astma, raviks);
- klosapiin (kasutatakse psühhiaatriliste haiguste, näiteks skisofreenia raviks);
- tisanidiin (kasutatakse lihaskõhustamiseks);
- kolestüramiin (kasutatakse kolesterooli taseme langetamiseks veres);
- busulfaan (kasutatakse siirdamiseelse ravimina algse luuüdi hävitamiseks enne uue siirdamist);
- midasolaam (kasutatakse ärevuse ja/või unehäirete leevendamiseks).

Osade nimetatud ravimite sisalduse mõõtmiseks veres võib olla vajalik lisatestide tegemine.

Vanemad inimesed (65-aastased ja vanemad)

65-aastased ja vanemad inimesed võivad EXJADEt võtta samas annuses ülejäänud täiskasvanutega. Eakatel patsientidel võib kõrvaltoimeid esineda sagedamini kui noortel patsientidel (eriti kõhulahtisust). Nende arst peaks neid hoolikalt jälgima kõrvaltoimete esinemise suhtes, mis võivad vajada annuse kohendamist.

Lapsed ja noorukid

EXJADEt võivad kasutada 2-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid, kes saavad regulaarselt vereülekandeid, ning 10-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid, kes ei saa regulaarselt vereülekandeid. Patsiendi kasvades korrigeerib arst annust.

EXJADE ei ole soovitatav alla 2-aastastele lastele.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

EXJADEt soovitatakse raseduse ajal kasutada vaid äärmise vajaduse korral.

Kui ta kasutate raseduse vältimiseks hormonaalset rasestumisvastast ravimit, tuleb teil kasutada täiendavat või erinevat tüüpi rasestumisvastast vahendit (nt kondoom), sest EXJADE võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste ravimite toimet.

EXJADE-ravi ajal ei soovitata last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui te tunnete pärast EXJADE võtmist pearinglust, siis ärge juhtige autot ega töötage masinatega enne, kui te ennast jälle hästi tunnete.

EXJADE sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas EXJADEt võtta

Ravi EXJADEga jälgib arst, kellel on kogemusi vereülekannetest tingitud raua ülekoormuse raviga.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju EXJADEt võtta

EXJADE annus on kõigil patsientidel seotud kehakaaluga. Arst arvutab välja teile vajaliku annuse ja ütleb, kui palju tablette te peate iga päev võtma.

- Patsientidel, kes saavad regulaarselt vereülekandeid, on EXJADE õhukese polümeerikattega tablettide tavaline ööpäevane annus ravi alguses 14 mg kilogrammi kehakaalu kohta. Arst võib soovitada suuremat või väiksemat algannust sõltuvalt teie individuaalsetest ravivajadustest.
- Patsientidel, kes ei saa regulaarselt vereülekandeid, on EXJADE õhukese polümeerikattega tablettide tavaline ööpäevane annus ravi alguses 7 mg kilogrammi kehakaalu kohta.
- Sõltuvalt ravile reageerimisest võib arst hiljem annust suurendada või vähendada.
- EXJADE õhukese polümeerikattega tablettide maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on:
 - 28 mg kilogrammi kehakaalu kohta patsientidel, kes saavad regulaarselt vereülekandeid,
 - 14 mg kilogrammi kehakaalu kohta täiskasvanud patsientidel, kes ei saa regulaarselt vereülekandeid,
 - 7 mg kilogrammi kehakaalu kohta lastel ja noorukitel, kes ei saa regulaarselt vereülekandeid.

Mõnes riigis on deferasioks lisaks saadaval teiste tootjate poolt valmistatud dispergeeruvate tablettidena. Kui te lähete dispergeeruvatelt tablettidelt üle EXJADE õhukese polümeerikattega tablettidele, tuleb teie annust muuta. Teie arst arvutab teile vajaliku annuse ning ütleb teile, kui mitu õhukese polümeerikattega tabletti te peate iga päev võtma.

Millal EXJADEt võtta

- Võtke EXJADEt üks kord päevas, iga päev ligikaudu samal kellaajal koos veega.
 - Võtke EXJADE õhukese polümeerikattega tablette tühja kõhuga või koos kerge einega.
- EXJADE võtmine iga päev samal kellaajal aitab ka meeles pidada, millal tablette võtta.

Kui patsient ei suuda tabletti tervelt alla neelata, võib EXJADE õhukese polümeerikattega tabletti purustada ning lisada kogu annus purustatult pehme toidu sisse, nt jogurti või õunapüree sisse. Segatud toit tuleb kohe ja tervenisti tarbida. Mitte säilitada edaspidiseks kasutamiseks.

Kui kaua EXJADEt võtta

Jätkake EXJADE igapäevast võtmist senikaua, kui arst soovitab. Tegemist on pikaajalise raviga, mis võib kesta kuid või aastaid. Arst jälgib regulaarselt teie seisundit, et kontrollida, kas ravil on soovitud toime (vt ka lõik 2: „EXJADE-ravi jälgimine”).

Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua EXJADEt võtta, pidage nõu oma arstiga.

Kui te võtate EXJADEt rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete võtnud liiga palju EXJADEt või kui teie tablette võtab kogemata keegi teine, siis pöörduge nõu küsimiseks otsekohe oma arsti poole või haiglasse. Näidake arstidele tablettide pakendit. Te võite vajada kohest ravi. Teil võivad tekkida kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine ning neeru- või maksaprobleemid, mis võivad olla tõsised.

Kui te unustate EXJADEt võtta

Kui te unustate annuse võtmata, siis võtke see sisse niipea, kui see teile samal päeval meelde tuleb. Järgmine annus võtke ettenähtud ajal. Ärge võtke järgmisel päeval kahekordset annust, kui tablett(tabletid) jäi(d) eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate EXJADE võtmise

Ärge lõpetage EXJADE võtmist, kui arst ei ole seda soovitanud. Kui te lõpetate ravimi võtmise, ei eemaldata enam organismist liigset rauda (vt ka lõik „Kui kaua EXJADEt võtta” eespool).

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või mööduvad ning kaovad tavaliselt mõne päeva kuni mõne nädala jooksul pärast ravi alustamist.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja vajavad kohest arstiabi.

Need kõrvaltoimed esinevad aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st) või harva (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st):

- kui teil tekib raskekujuline lööve või hingamisraskused ja pearinglus või peamiselt näo- ja kurgupiirkonna turse (ägeda allergilise reaktsiooni tunnused);
- kui teil esineb kombinatsioon järgmistest sümptomitest: lööve, nahapunetus, villid huultel, silmade ümber või suus, nahaketendus, kõrge palavik, gripilaadsed sümptomid, lümfisõlmede suurenemine (raskekujulise nahareaktsiooni tunnused);
- kui te märkate, et uriini kogus on märkimisväärselt vähenenud (neeruprobleemi tunnus),
- kui teil esineb kombinatsioon väsimusest, ülakõhuvalust paremal, naha või silmade kollasusest või kollasuse süvenemisest ja uriini tumenemisest (maksaprobleemi tunnused);
- kui teil esineb raskusi mõtlemisega, meeldejätmisega või lahenduse leidmisega, olete vähem ärgas või teadlik või tunnete ennast väga loiuuna ja teie energiatase on madal (ammoniaagi kõrge veresisalduse nähud, mis võivad olla seotud maksa või neerude probleemidega ja muuta teie ajutegevust);
- kui te oksendate verd ja/või teie väljaheide on musta värvi;
- kui teil esineb korduvalt kõhuvalu, eriti peale söömist või EXJADE võtmist;
- kui teil esinevad korduvalt kõrvetised;
- kui teil esineb osaline nägemise kadumine;
- kui teil tekib raskekujuline valu ülakõhus (pankreatiit),

lõpetage selle ravimi kasutamine ja teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Mõned kõrvaltoimed võivad muutuda tõsisteks.

Need kõrvaltoimed esinevad aeg-ajalt:

- kui teil tekib ähmane nägemine;
- kui teil tekib kuulmislangus,

teavitage sellest arsti niipea kui võimalik.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- muutused neerufunktsiooni analüüsides.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st):

- seedetrakti häired, näiteks iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, kõhupuhitus, kõhukinnisus, seedehäire;
- lööve;
- peavalu;
- kõrvalekalded maksanäitajates;
- sügelus;
- kõrvalekalded uriinianalüüsi tulemustes (valgu sisaldus uriinis).

Kui mõni neist kõrvaltoimetest on tõsine, teavitage sellest oma arsti.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st):

- pearinglus;
- palavik;
- kurguvalu;
- käte või jalgade turse;
- naha värvuse muutus;
- ärevus;
- unehäired;
- väsimus.

Kui mõni neist kõrvaltoimetest on tõsine, teavitage sellest oma arsti.

Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- vererakkude arvu vähesus, sh verehüübes osalevate rakkude vähesus (trombotsütopeenia), punaste vereliblede vähesus (aneemia süvenemine), valgete vereliblede vähesus (neutropeenia) või kõikide vererakkude vähesus (pantsütopeenia);
- juuste väljalangemine;
- neerukivid;
- uriinierituse vähenemine;
- rebend mao- või sooleseinas, mis võib põhjustada valu ja iiveldust;
- tugev valu ülakõhus (pankreatiit);
- mao- või soolemulgustuse teke;
- vere ebanormaalne happesisalduse tase.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas EXJADEt säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Ärge kasutage pakendit, mis on kahjustatud või millel on riknemise märke.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida EXJADE sisaldab

Toimeaine on deferasiroks.

Üks EXJADE 90 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg deferasiroksi.

Üks EXJADE 180 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 180 mg deferasiroksi.

Üks EXJADE 360 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 360 mg deferasiroksi.

Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos; krospovidoon; povidoon; magneesiumstearaat; kolloidne veevaba ränidioksiid ja poloksameer. Tabletikatte koostis: hüpromelloos; titaandioksiid (E171); makrogool (4000); talk; indigokarminiin alumiiniumlakk (E132).

Kuidas EXJADE välja näeb ja pakendi sisu

EXJADE on saadaval õhukese polümeerikattega tablettidena. Õhukese polümeerikattega tabletid on ovaalsed ja kaksikkumerad.

- EXJADE 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helesinised ning tablettidel on märgistus „90” ühel küljel ja „NVR” teisel küljel.
- EXJADE 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid on sinised ning tablettidel on märgistus „180” ühel küljel ja „NVR” teisel küljel.
- EXJADE 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid on tumesinised ning tablettidel on märgistus „360” ühel küljel ja „NVR” teisel küljel.

Ühes blistritega pakendis on 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendis on 300 (10 pakendit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused või tugevused ei pruugi olla müügil igas riigis.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Hispaania

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave kasutajale

EXJADE 90 mg graanulid kotikeses
EXJADE 180 mg graanulid kotikeses
EXJADE 360 mg graanulid kotikeses
deferasiroks (*deferasiroxum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud ainult teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on EXJADE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne EXJADE võtmist
3. Kuidas EXJADEt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas EXJADEt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on EXJADE ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on EXJADE

EXJADE sisaldab toimeainet, mille nimetus on deferasiroks. See on rauda kelaativ aine, ravim, mida kasutatakse liigse raua (nimetatakse ka raua ülekoormuseks) eemaldamiseks organismist. Ravim seob ja eemaldab liigse raua, mis eritatakse peamiselt väljaheitega.

Milleks EXJADEt kasutatakse

Patsiendid erinevat tüüpi aneemia ehk kehvveresuse (nt talasseemia, sirprakuline aneemia või müelodüsplastilised sündroomid (MDS)) korral võivad vajada korduvaid vereülekandeid. Samas võivad korduvad vereülekanded põhjustada liigse raua kuhjumist. See on tingitud vere rauasisaldusest ning organismil puudub loomulik tee vereülekannetega saadud liigse rauakoguse eemaldamiseks. Vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga patsientidel võib samuti aja jooksul tekkida raua ülekoormus, põhiliselt toidust saadava raua suurenenud imendumise tõttu, mis on vastuseks vererakkude vähesele hulgale. Aja jooksul võib liigne raud kahjustada tähtsaid organeid nagu maks ja süda. *Rauda kelaativateks aineteks* nimetatud ravimeid kasutatakse liigse raua eemaldamiseks ja organkahjustuse riski vähendamiseks.

EXJADE on näidustatud sagedastest vereülekannetest tingitud raua kroonilise ülekoormuse raviks raske beetatalasseemiaga patsientidel vanuses alates 6 aasta vanusest.

EXJADE on näidustatud ka raua kroonilise ülekoormuse raviks, kui ravi deferoksamiiniga on vastunäidustatud või on ebapiisav mittesagedastest vereülekannetest tingitud raua ülekoormuse raviks raske beetatalasseemiaga patsientidele, teiste aneemiatega patsientidele ja lastele vanuses 2 kuni 5 aastat.

EXJADEt kasutatakse ka nende 10-aastaste ja vanemate patsientide raviks, kellel on talasseemia sündroomiga seostatud raua ülekoormus, aga kes ei ole sõltuvad vereülekannetest juhul, kui ravi deferoksamiiniga on vastunäidustatud või ebapiisav.

2. Mida on vaja teada enne EXJADE võtmist

EXJADEt ei tohi kasutada

- kui olete deferasiroksi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui see kehtib teie kohta, **teavitage sellest arsti enne EXJADE võtmist**. Kui te arvate, et võite olla allergiline, küsige nõu oma arstilt;
- kui teil on mõõduka raskusega või raske neeruhaigus;
- kui võtate muid rauda kelaativaid ravimeid.

EXJADE ei ole soovitatav

- kui teil on hilises staadiumis müelodüsplastiline sündroom (MDS; luuüdi vererakkude tootmine on langenud) või kauglearenenud vähk.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne EXJADE võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on probleeme neerude või maksaga;
- kui teil on raua ülekoormusest tingitud südameprobleem;
- kui te märkate, et uriini kogus on märkimisväärselt vähenenud (neeruprobleemi tunnus);
- kui teil tekib raskekujuline lööve või hingamisraskused ja pearinglus või peamiselt näo- ja kurgupiirkonna turse (ägeda allergilise reaktsiooni tunnused, vt ka lõik 4 “Võimalikud kõrvaltoimed”);
- kui teil esineb kombinatsioon järgmistest sümptomitest: lööve, nahapunetus, villid huultel, silmade ümber või suus, nahaketendus, kõrge palavik, gripilaadsed sümptomid, lümfisõlmede suurenemine (raskekujulise nahareaktsiooni tunnused, vt ka lõik 4 “Võimalikud kõrvaltoimed”);
- kui teil esineb kombinatsioon väsimusest, ülakõhuvalust paremal, naha või silmade kollasusest või kollasuse süvenemisest ja uriini tumenemisest (maksaprobleemi tunnused);
- kui teil esineb raskusi mõtlemisega, meeldejätmisega või lahenduse leidmisega, olete vähem ärgas või teadlik või tunnete ennast väga loiuks ja teie energiatase on madal (ammoniaagi kõrge veresisalduse nähud, mis võivad olla seotud maksa või neerude probleemidega, vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”);
- kui te oksendate verd ja/või teie väljaheide on musta värvi;
- kui teil esineb korduvalt kõhuvalu, eriti pärast söömist või EXJADE võtmist;
- kui teil esinevad korduvalt kõrvetised;
- kui teie vereproovis on madal vereliistakute või valgeliblede tase;
- kui teie nägemine on hägune;
- kui teil esineb kõhulahtisus või oksendamine.

Kui teil esineb mõni nimetatud kõrvaltoimetest, teavitage koheselt oma arsti.

EXJADE-ravi jälgimine

Ravi ajal tehakse teile regulaarselt vere- ja uriinianalüüse. Nende põhjal hinnatakse organismi rauasisaldust (mõõtes *ferritiini* taset veres), et kindlaks teha, kui hästi EXJADE toimib. Analüüside põhjal hinnatakse ka teie neeru- (mõõtes kreatiniinisaldust veres, valgu esinemist uriinis) ja maksatalitlust (mõõtes transaminaaside aktiivsust veres). Võimalik, et teie arst peab teilt võtma neerust koeproovi (biopsia), kui kahtlustatakse olulist neerukahjustust. Teile võidakse samuti teha MRT (magnetresonantstomograafia) uuring, et määrata raua hulka teie maksas. Teie arst võtab nende analüüside tulemusi arvesse, et leida teile sobiv EXJADE annus ja samuti kasutab neid analüüse, et otsustada, millal te peaksite EXJADE võtmise lõpetama.

Ettevaatusabinõuna kontrollitakse ravi ajal üks kord aastas teie nägemist ja kuulmist.

Muud ravimid ja EXJADE

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eriti puudutab see järgnevaid ravimeid:

- teised rauda kelaativad ained, mida ei tohi võtta koos EXJADEga;
- alumiiniumi sisaldavaid antatsiidid (kõrvetiste ravimid), mida ei tohi võtta samal ajal EXJADEga;
- tsüklosporiin (kasutatakse siiratud organi äratõukereaktsiooni vältimiseks keha poolt või teiste seisundite puhul, nagu reumatoidartriit või atoopiline dermatiit);
- simvastatiin (kasutatakse kolesterooli alandamiseks);
- teatud valuvaigistid või põletikuvastased ravimid (nt atsetüülsalitsüülhape (aspiriin), ibuprofeen, kortikosteroidid);
- suukaudsed bisfosfonaadid (kasutatakse osteoporoosi ravimiseks);
- antikoagulandid (kasutatakse vere hüübimise ennetamiseks või ravimiseks);
- hormonaalsed kontratseptiivid;
- bepridiil, ergotamiin (kasutatakse südamehaiguste ja migreeni raviks);
- repagliniid (kasutatakse suhkurtõve raviks);
- rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi raviks);
- fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin (kasutatakse epilepsia raviks);
- ritonaviir (kasutatakse HIV-nakkuse raviks);
- paklitaksel (kasutatakse vähi raviks);
- teofülliin (kasutatakse hingamisteede haiguste, nagu astma, raviks);
- klosapiin (kasutatakse psühhiaatriliste haiguste, näiteks skisofreenia raviks);
- tisanidiin (kasutatakse lihaskõhustamiseks);
- kolestüramiin (kasutatakse kolesterooli taseme langetamiseks veres);
- busulfaan (kasutatakse siirdamiseelse ravimina algse luuüdi hävitamiseks enne uue siirdamist);
- midasolaam (kasutatakse ärevuse ja/või unehäirete leevendamiseks).

Osade nimetatud ravimite sisalduse mõõtmiseks veres võib olla vajalik lisatestide tegemine.

Vanemad inimesed (65-aastased ja vanemad)

65-aastased ja vanemad inimesed võivad EXJADEt võtta samas annuses ülejäänud täiskasvanutega. Eakatel patsientidel võib kõrvaltoimeid esineda sagedamini kui noortel patsientidel (eriti kõhulahtisust). Nende arst peaks neid hoolikalt jälgima kõrvaltoimete esinemise suhtes, mis võivad vajada annuse kohendamist.

Lapsed ja noorukid

EXJADEt võivad kasutada 2-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid, kes saavad regulaarselt vereülekandeid, ning 10-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid, kes ei saa regulaarselt vereülekandeid. Patsiendi kasvades korrigeerib arst annust.

EXJADE ei ole soovitatav alla 2-aastastele lastele.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

EXJADEt soovatakse raseduse ajal kasutada vaid äärmise vajaduse korral.

Kui ta kasutate raseduse vältimiseks hormonaalset rasestumisvastast ravimit, tuleb teil kasutada täiendavat või erinevat tüüpi rasestumisvastast vahendit (nt kondoom), sest EXJADE võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste ravimite toimet.

EXJADE-ravi ajal ei soovitata last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui te tunnete pärast EXJADE võtmist pearinglust, siis ärge juhtige autot ega töötage masinatega enne, kui te ennast jälle hästi tunnete.

EXJADE sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas EXJADEt võtta

Ravi EXJADEga jälgib arst, kellel on kogemusi vereülekannetest tingitud raua ülekoormuse raviga.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju EXJADEt võtta

EXJADE annus on kõigil patsientidel seotud kehakaaluga. Arst arvutab välja teile vajaliku annuse ja ütleb, kui palju kotikesi te peate iga päev võtma.

- Patsientidel, kes saavad regulaarselt vereülekandeid, on EXJADE graanulite tavaline ööpäevane annus ravi alguses 14 mg kilogrammi kehakaalu kohta. Arst võib soovitada suuremat või väiksemat algannust sõltuvalt teie individuaalsetest ravivajadustest.
- Patsientidel, kes ei saa regulaarselt vereülekandeid, on EXJADE graanulite tavaline ööpäevane annus ravi alguses 7 mg kilogrammi kehakaalu kohta.
- Sõltuvalt ravile reageerimisest võib arst hiljem annust suurendada või vähendada.
- EXJADE graanulite maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on:
 - 28 mg kilogrammi kehakaalu kohta patsientidel, kes saavad regulaarselt vereülekandeid,
 - 14 mg kilogrammi kehakaalu kohta täiskasvanud patsientidel, kes ei saa regulaarselt vereülekandeid,
 - 7 mg kilogrammi kehakaalu kohta lastel ja noorukitel, kes ei saa regulaarselt vereülekandeid.

Mõnes riigis on deferasiroks lisaks saadaval teiste tootjate poolt valmistatud dispergeeruvate tablettidena. Kui te lähete dispergeeruvatelt tablettidelt üle EXJADE graanulitele, tuleb teie annust muuta. Teie arst arvutab teile vajaliku annuse ning ütleb teile, kui mitu kotikest graanulitega te peate iga päev võtma.

Millal EXJADEt võtta

- Võtke EXJADEt üks kord päevas, iga päev ligikaudu samal kellaajal koos veega.
- Võtke EXJADE graanuleid kerge einega koos või ilma.

EXJADE võtmine iga päev samal kellaajal aitab ka meeles pidada, millal ravimit võtta.

EXJADE graanulite kogu annus lisada pehme toidu sisse, nt jogurti või õunapüree sisse. Segatud toit tuleb kohe ja tervenisti tarbida. Mitte säilitada edaspidiseks kasutamiseks.

Kui kaua EXJADEt võtta

Jätkake EXJADE igapäevast võtmist senikaua, kui arst soovitab. Tegemist on pikaajalise raviga, mis võib kesta kuid või aastaid. Arst jälgib regulaarselt teie seisundit, et kontrollida, kas ravil on soovitud toime (vt ka lõik 2: „EXJADE-ravi jälgimine”).

Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua EXJADEt võtta, pidage nõu oma arstiga.

Kui te võtate EXJADEt rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete võtnud liiga palju EXJADEt või kui teie graanuleid võtab kogemata keegi teine, siis pöörduge nõu küsimiseks otsekohe oma arsti poole või haiglasse. Näidake arstile graanulite pakendit. Te võite vajada kohest ravi. Teil võivad tekkida kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine ning neeru- või maksaprobleemid, mis võivad olla tõsised.

Kui te unustate EXJADEt võtta

Kui te unustate annuse võtmata, siis võtke see sisse niipea, kui see teile samal päeval meelde tuleb. Järgmine annus võtke ettenähtud ajal. Ärge võtke järgmisel päeval kahekordset annust, kui graanulid jäid eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate EXJADE võtmise

Ärge lõpetage EXJADE võtmist, kui arst ei ole seda soovitanud. Kui te lõpetate ravimi võtmise, ei eemaldata enam organismist liigset rauda (vt ka lõik „Kui kaua EXJADEt võtta” eespool).

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või mööduvad ning kaovad tavaliselt mõne päeva kuni mõne nädala jooksul pärast ravi alustamist.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja vajavad kohest arstiabi.

Need kõrvaltoimed esinevad aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st) või harva (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st):

- kui teil tekib raskekujuline lööve või hingamisraskused ja pearinglus või peamiselt näo- ja kurgupiirkonna turse (ägeda allergilise reaktsiooni tunnused);
- kui teil esineb kombinatsioon järgmistest sümptomitest: lööve, nahapunetus, villid huultel, silmade ümber või suus, nahaketendus, kõrge palavik, gripilaadsed sümptomid, lümfisõlmede suurenemine (raskekujulise nahareaktsiooni tunnused);
- kui te märkate, et uriini kogus on märkimisväärselt vähenenud (neeruprobleemi tunnus);
- kui teil esineb kombinatsioon väsimusest, ülakehuvalust paremal, naha või silmade kollasusest või kollasuse süvenemisest ja uriini tumenemisest (maksaprobleemi tunnused);
- kui teil esineb raskusi mõtlemisega, meeldejätmisega või lahenduse leidmisega, olete vähem ärgas või teadlik või tunnete ennast väga loiuuna ja teie energiatase on madal (ammoniaagi kõrge veresisalduse nähud, mis võivad olla seotud maksa või neerude probleemidega ja muuta teie ajutegevust);
- kui te oksendate verd ja/või teie väljaheide on musta värvi;
- kui teil esineb korduvalt kõhuvalu, eriti peale söömist või EXJADE võtmist;
- kui teil esinevad korduvalt kõrvetised;
- kui teil esineb osaline nägemise kadumine;
- kui teil tekib raskekujuline valu ülakõhus (pankreatiit),

lõpetage selle ravimi kasutamine ja teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Mõned kõrvaltoimed võivad muutuda tõsisteks.

Need kõrvaltoimed esinevad aeg-ajalt:

- kui teil tekib ähmane nägemine;
- kui teil tekib kuulmislangus,

teavitage sellest arsti niipea kui võimalik.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- muutused neerufunktsiooni analüüsid.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st):

- seedetrakti häired, näiteks iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, kõhupuhitus, kõhukinnisus, seedehäire;
- lööve;
- peavalu;
- kõrvalekalded maksanäitajates;
- sügelus;
- kõrvalekalded uriinianalüüsi tulemustes (valgu sisaldus uriinis).

Kui mõni neist kõrvaltoimetest on tõsine, teavitage sellest oma arsti.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st):

- pearinglus;
- palavik;
- kurguvalu;
- käte või jalgade turse;
- naha värvuse muutus;
- ärevus;
- unehäired;
- väsimus.

Kui mõni neist kõrvaltoimetest on tõsine, teavitage sellest oma arsti.

Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- vererakkude arvu vähesus, sh verehüübes osalevate rakkude vähesus (trombotsütopeenia), punaste vereliblede vähesus (aneemia süvenemine), valgete vereliblede vähesus (neutropeenia) või kõikide vererakkude vähesus (pansütopeenia);
- juuste väljalangemine;
- neerukivid;
- uriinierituse vähenemine;
- rebend mao- või sooleseinas, mis võib põhjustada valu ja iiveldust;
- tugev valu ülakõhus (pankreatiit);
- mao- või soolemulgustuse teke;
- vere ebanormaalne happesisalduse tase.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas EXJADEt säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud kotikesel ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Ärge kasutage pakendit, mis on kahjustatud või millel on riknemise märke.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida EXJADE sisaldab

Toimeaine on deferasiroks.

Üks EXJADE 90 mg graanulite kotike sisaldab 90 mg deferasiroksi.

Üks EXJADE 180 mg graanulite kotike sisaldab 180 mg deferasiroksi.

Üks EXJADE 360 mg graanulite kotike sisaldab 360 mg deferasiroksi.

Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos; krospovidoon; povidoon; magneesiumstearaat; kolloidne veevaba ränidioksiid ja poloksameer.

Kuidas EXJADE välja näeb ja pakendi sisu

EXJADE graanulid on saadaval kotikestes, milles on valged kuni peaaegu valged graanulid.

Ühes pakendis on 30 kotikest.

Kõik tugevused ei pruugi olla müügil igas riigis.

Müügiloo hoidja

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Iirimaa

Tootja

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764

08013 Barcelona

Hispaania

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Saksamaa

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas

Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.

Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>