

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EXJADE 90 mg kalvopäällysteiset tabletit
EXJADE 180 mg kalvopäällysteiset tabletit
EXJADE 360 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

EXJADE 90 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90 mg deferasiroksia.

EXJADE 180 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg deferasiroksia.

EXJADE 360 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 360 mg deferasiroksia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

EXJADE 90 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vaaleansininen, pitkulainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen ja viistoreunainen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella ”90”. Tabletin koko noin 10,7 mm x 4,2 mm.

EXJADE 180 mg kalvopäällysteiset tabletit
Keskisininen, pitkulainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen ja viistoreunainen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella ”180”. Tabletin koko noin 14 mm x 5,5 mm.

EXJADE 360 mg kalvopäällysteiset tabletit
Tummansininen, pitkulainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen ja viistoreunainen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella ”360”. Tabletin koko noin 17 mm x 6,7 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

EXJADE on tarkoitettu käytettäväksi tiheistä verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen (≥ 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa) hoitoon 6-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille, joilla on beeta-talassemia major.

EXJADE on tarkoitettu käytettäväksi verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen hoitoon myös silloin kun deferoksamiinihoito on kontraindikoitu tai riittämätön seuraavissa potilasryhmissä:

- 2-5 –vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla on beeta-talassemia major ja usein annettavista verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista (≥ 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa),
- yli 2-vuotiaat pediatriiset ja aikuiset potilaat, joilla on beeta-talassemia major ja harvoin annettavista verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista (< 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa),
- yli 2-vuotiaat pediatriiset ja aikuiset potilaat, joilla on jokin muu anemia.

EXJADE on tarkoitettu käytettäväksi myös kelaatiohoitoa vaativan raudan liikavarastoitumisen hoitoon 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia (non-transfusion-dependent thalassaemia), kun deferoksamiinihoito on vasta-aiheinen tai riittämätön.

4.2 Annostus ja antotapa

EXJADE-hoidon tulee aloittaa ja sitä jatkaa lääkäri, joka on perehtynyt raudan liikavarastoitumisen hoitoon.

Annostus

Verensiirroista johtuva raudan liikavarastoituminen

Hoito on suositeltavaa aloittaa, kun potilas on saanut noin 20 yksikköä (noin 100 ml/kg) punasoluja (PRBC) tai kun todetaan kliinisiä merkkejä kroonisesta raudankertymätilasta (esim. seerumin ferritiini $> 1\,000$ mikrog/l). Annokset (mg/kg) lasketaan ja pyöristetään lähimpään kokonaiseen tablettikokoon.

Raudan kelaatiohoidolla pyritään poistamaan verensiirtojen yhteydessä saatu rautamäärä ja tarvittaessa vähentämään jo kehittyntä raudan liikavarastoitumista.

Kelaatiohoidon aikana tulee noudattaa varovaisuutta liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi kaikilla potilailla (ks. kohta 4.4).

EU-alueella deferasiroksia sisältäviä lääkkeitä on saatavilla kalvopäällysteisinä tabletteina ja dispergoituvina tabletteina, jotka ovat kaupan eri kauppanimillä EXJADEn geneerisinä vaihtoehtoina. Erilaisesta farmakokineettisestä profiilista johtuen tarvittava EXJADE kalvopäällysteisten tablettien annos on 30 % pienempi kuin EXJADE dispergoituvien tablettien suositeltu annos (ks. kohta 5.1).

Taulukko 1 Suositusannokset verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen hoidossa

	Kalvopäällysteiset tabletit	Verensiirrot	Seerumin ferritiini- pitoisuus
Aloitusannos	14 mg/kg/vrk	20 PRBC-yksikön (noin tai 100 ml/kg) jälkeen	> 1 000 µg/l
Vaihtoehtoi-set aloitus-annokset	21 mg/kg/vrk	PRBC-annokset > 14 ml/kg/kk (aikuisella noin > 4 yksikköä/kk)	
	7 mg/kg/vrk	PRBC-annokset < 7 ml/kg/kk (aikuisella noin <2 yksikköä/kk)	
Potilaat, joiden tila pysyy hyvin hallinnassa deferoksa-miinilla	Kolmasosa deferoksamiini- annoksesta		
Seuranta			Kuukausittain
Tavoite-pitoisuus			500-1 000 µg/l
Annoksen muuttaminen (3-6 kuukau-den välein)	Suurentaminen 3,5-7 mg/kg/vrk Enintään 28 mg/kg/vrk		> 2 500 µg/l
	Pienentäminen 3,5-7 mg/kg/vrk Potilaat, joiden annos on >21 mg/kg/vrk - Kun tavoite on saavutettu		≤ 2 500 µg/l 500-1 000 µg/l
Enimmäis-annos	28 mg/kg/vrk		
Hoidon keskeyttä-mistä harkit-tava			< 500 µg/l

Aloitusannos

EXJADE kalvopäällysteisten tablettien suositeltu aloitusannos on 14 mg/kg/vrk.

EXJADE kalvopäällysteisten tablettien aloitusannosta 21 mg/kg/vrk voidaan harkita potilaille, joiden elimistön suurentuneita rautavarastoja on pienennettävä ja jotka saavat myös yli 14 ml/kg punasoluja kuukaudessa (aikuiset noin > 4 yksikköä kuukaudessa).

EXJADE kalvopäällysteisten tablettien aloitusannosta 7 mg/kg/vrk voidaan harkita potilaille, joiden elimistön rautavarastoja ei tarvitse pienentää ja jotka saavat myös alle 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa (aikuiset noin < 2 yksikköä kuukaudessa). Potilaan vastetta on seurattava ja annoksen suurentamista on harkittava, jos riittävää tehoa ei saavuteta (ks. kohta 5.1).

Potilaille, joiden tila pysyy jo hyvin hallinnassa deferoksamiinihoidolla, voidaan harkita EXJADE kalvopäällysteisten tablettien aloitusannosta, jonka suuruus on numeerisesti kolmasosa deferoksamiiniannoksesta (esim. potilas, joka saa 40 mg/kg/vrk deferoksamiinia 5 päivänä viikossa (tai vastaavan määrän), voidaan siirtää saamaan aloitusannoksena 14 mg/kg/vrk EXJADE kalvopäällysteisiä tabletteja). Jos vuorokausiannokseksi tulee tällöin alle 14 mg/painokilo, potilaan vastetta on seurattava ja annoksen suurentamista on harkittava, jos riittävää tehoa ei saavuteta (ks. kohta 5.1).

Annoksen muuttaminen

Seerumin ferritiinipitoisuutta on aiheellista seurata kerran kuukaudessa, ja EXJADE kalvopäällysteisten tablettien annosta tulee muuttaa tarvittaessa 3-6 kuukauden välein seerumin ferritiinipitoisuuksien perusteella. Annosta voidaan muuttaa 3,5-7 mg/kg kerrallaan, ja annosmuutokset tulee sovittaa potilaan vasteeseen ja hoitotavoitteisiin (elimistön rautavarastojen ylläpito tai pienentäminen). Jos potilaan tila ei ole riittävästi hallinnassa annoksella 21 mg/kg (esim. seerumin ferritiinipitoisuus on jatkuvasti yli 2 500 µg/l eikä sen alenemisesta ole ajan mittaan viitteitä), voidaan harkita enintään annoksen 28 mg/kg antamista. EXJADE dispergoituvilla tableteilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa pitkän aikavälin tehosta ja turvallisuudesta annoksella yli 30 mg/kg on tällä hetkellä vähän (264 potilaan tilaa on seurattu keskimäärin 1 vuoden ajan annosnoston jälkeen). Jos hemosideroosi on enintään annoksilla 21 mg/kg (kalvopäällysteisten tablettien annos, joka vastaa dispergoituvien tablettien 30 mg/kg annosta) annetulla hoidolla vain hyvin heikosti hallinnassa, tilaa ei välttämättä saada tyydyttävästi hallintaan suurentamalla annosta edelleen (enintään annokseen 28 mg/kg), vaan saattaa olla syytä harkita muita hoitovaihtoehtoja. Jos tilaa ei saada tyydyttävästi hallintaan annoksilla yli 21 mg/kg, hoitoa tällaisilla annoksilla ei saa jatkaa, vaan on harkittava mahdollisuuksien mukaan muita hoitovaihtoehtoja. Yli 28 mg/kg annoksia ei suositella, sillä tätä suuremmista annoksista on vain rajallisesti kokemusta (ks. kohta 5.1).

Kun potilas saa hoitoa annosta 21 mg/kg suuremmilla annoksilla, annoksen pienentämistä 3,5-7 mg/kg kerrallaan on harkittava sen jälkeen, kun potilaan tila on saatu hallintaan (esim. seerumin ferritiinipitoisuus on jatkuvasti $\leq 2\,500\text{ }\mu\text{g/l}$ ja pienenee ajan mittaan). Jos potilaan seerumin ferritiinipitoisuus on saatu tavoitepitoisuuteen (tavallisesti 500-1 000 µg/l), annoksen pienentämistä 3,5-7 mg/kg kerrallaan on harkittava, jotta ferritiinipitoisuus pysyy tavoitteeksi asetetussa pitoisuusvälissä ja liiallisen kelaation riski voidaan minimoida. Jos seerumin ferritiinipitoisuus laskee toistuvasti alle tason 500 mikrog/l, on harkittava hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.4).

Verensiirroista riippumaton talassemia

Kelaatiohoito tulee aloittaa ainoastaan, kun on näyttöä raudan liikavarastoitumisesta (maksan rautapitoisuus [LIC] $\geq 5\text{ mg Fe kuivapainogrammaa [dw] kohti}$ tai seerumin ferritiini jatkuvasti $> 800\text{ mikrog/l}$). LIC on suositeltavin testi raudan liikavarastoitumisen toteamiseen ja sitä tulee käyttää aina kun mahdollista. Kelaatiohoidon aikana tulee noudattaa varovaisuutta liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi kaikilla potilailla (ks. kohta 4.4).

EU-alueella deferasiroksia sisältäviä lääkkeitä on saatavilla kalvopäällysteisinä tabletteina ja dispergoituvina tabletteina, jotka ovat kaupan eri kauppanimillä EXJADEn geneerisinä vaihtoehtoina. Erilaisesta farmakokineettisestä profiilista johtuen tarvittava EXJADE kalvopäällysteisten tablettien annos on 30 % pienempi kuin EXJADE dispergoituvien tablettien suositeltu annos (ks. kohta 5.1).

Taulukko 2 Suositusannokset verensiirroista riippumattoman talassemian hoidossa

	Kalvopäällysteiset tabletit	Maksan rautapitoisuus (LIC)*		Seerumin ferritiini- pitoisuus
Aloitusannos	7 mg/kg/vrk	≥ 5 mg Fe/g dw	tai	> 800 µg/l
Seuranta				Kuukau- sittain
Annoksen muuttaminen (3-6 kuukau- den välein)	Suurentaminen 3,5-7 mg/kg/vrk Pienentäminen 3,5-7 mg/kg/vrk	≥ 7 mg Fe/g dw < 7 mg Fe/g dw	tai	$> 2\,000$ µg/l $\leq 2\,000$ µg/l
Enimmäis- annos	14 mg/kg/vrk Aikuiset 7 mg/kg/vrk Pediatriiset potilaat 7 mg/kg/vrk Aikuiset ja pediatriiset potilaat	ei arvioitu	ja	$\leq 2\,000$ µg/l
Hoidon keskeytys		< 3 mg Fe/g dw	tai	< 300 µg/l
Hoidon uusiminen		Ei suositella		

*LIC on suositeltu menetelmä raudan liikavarastoitumisen toteamiseen.

Aloitusannos

EXJADE kalvopäällysteisten tablettien suositeltu aloitusannos on 7 mg/kg/vrk potilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia.

Annoksen muuttaminen

Seerumin ferritiinipitoisuutta on aiheellista seurata kerran kuukaudessa potilaan hoitovasteen arvioimiseksi ja liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi (ks. kohta 4.4). Annoksen nostoa 3,5-7 mg/kg kerrallaan tulee harkita 3-6 kuukauden välein, jos potilas sietää hoitoa hyvin ja maksan rautapitoisuus on ≥ 7 mg Fe kuivapainogrammaa kohti tai seerumin ferritiini pysyvästi > 2000 mikrog/l, eikä osoita laskevaa trendiä. Yli 14 mg/kg EXJADE kalvopäällysteisten tablettien annoksia ei suositella, koska tätä suuremmista annoksista ei ole kokemusta verensiirroista riippumatonta talasemiaa sairastavilla potilailla.

Aikuisilla ja pediatriisilla potilailla, joiden maksan rautapitoisuutta ei ole mitattu ja seerumin ferritiini on ≤ 2000 mikrog/l, EXJADE kalvopäällysteisten tablettien annos ei saa olla yli 7 mg/kg.

Potilaille, joiden annos on nostettu > 7 mg/kg, suositellaan annoksen laskemista tasolle 7 mg/kg tai alle, kun maksan rautapitoisuus on < 7 mg Fe kuivapainogrammaa kohti tai seerumin ferritiini on ≤ 2000 mikrog/l.

Hoidon lopettaminen

Kun hyväksyttävä elimistön rautataso (maksan rautapitoisuus < 3 mg Fe kuivapainogrammaa kohti tai seerumin ferritiini < 300 mikrog/l) on saavutettu, hoito tulee lopettaa. Tietoja uusintahoidosta niillä potilailla, joiden elimistöön kertyy uudelleen rautaa hyväksyttävän rautatason saavuttamisen jälkeen, ei ole saatavilla. Tämän vuoksi uusintahoidoa ei voida suositella.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Iäkkäiden potilaiden suositusannokset ovat samat kuin edellä. Iäkkäillä potilailla esiintyi kliinisissä tutkimuksissa enemmän haittavaikutuksia kuin nuoremmilla potilailla (erityisesti ripulia), joten heillä on seurattava tarkoin annosmuutosta mahdollisesti edellyttävien haittavaikutusten ilmaantumista.

Pediatriset potilaat

Verensiirroista johtuva raudan liikavarastoituminen:

2-17-vuotiaiden verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista sairastavien lapsipotilaiden suositusannokset ovat samat kuin aikuisten (ks. kohta 4.2). Seerumin ferritiinipitoisuuden seuranta kerran kuukaudessa suositellaan potilaan hoitovasteen arvioimiseksi ja liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi (ks. kohta 4.4). Lapsipotilaiden painon muuttuminen ajan myötä on otettava huomioon annosta laskettaessa.

2-5-vuotiailla verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista sairastavilla lapsilla altistus on pienempi kuin aikuisilla (ks. kohta 5.2). Tässä ikäryhmässä saatetaan siis tarvita suurempia annoksia kuin aikuisilla. Aloituseroksen tulee kuitenkin olla sama kuin aikuisilla, minkä jälkeen annos titrataan yksilöllisesti.

Verensiirroista riippumaton talassemia:

Verensiirroista riippumaton talassemia sairastavien lapsipotilaiden EXJADE kalvopäällysteisten tablettien annos ei saa olla yli 7 mg/kg. Näillä potilailla maksan rautapitoisuuden ja seerumin ferritiinin tarkempi seuranta on välttämätöntä liiallisen kelaation välttämiseksi (ks. kohta 4.4). Kuukausittaisen seerumin ferritiinin seurannan lisäksi maksan rautapitoisuus tulee mitata kolmen kuukauden välein, kun seerumin ferritiini on ≤ 800 mikrog/l.

0-23 kuukauden ikäiset lapset:

EXJADE-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0-23 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

EXJADE-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Sen käyttö on kontraindikoitu, jos potilaan arvioitu seerumin kreatiniinin puhdistuma on < 60 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoimintapotilaat

EXJADEa ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh –luokka C). Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh –luokka B) sairastavien potilaiden annoksen tulee olla huomattavasti pienempi, ja sitä tulee asteittain nostaa 50 %:n tasolle saakka niiden potilaiden suosituseroksesta, joiden maksan toiminta on normaalia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2), ja EXJADEa tulee antaa varoen näille potilaille. Kaikkien potilaiden maksan toimintaa tulisi seurata ennen hoitoa, kahden viikon välein ensimmäisen kuukauden aikana ja siitä lähtien kuukausittain (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta.

Kalvopäällysteiset tabletit niellään kokonaisina pienen vesimäärän kera. Jos potilas ei kykene nielemään tabletteja kokonaisina, kalvopäällysteiset tabletit voi myös murskata ja annostella jauheen muodossa pehmeän ruoan (esim. jogurtin tai omenasoseen) päälle siroteltuna. Annos on otettava välittömästi ja kokonaan. Sitä ei saa säästää tulevia antokertoja varten.

Kalvopäällysteiset tabletit otetaan kerran päivässä, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Tabletit voi ottaa joko tyhjään mahaan tai kevyen aterian yhteydessä (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Muiden raudan kelaatiohoitojen käyttö, koska tällaisten yhdistelmien turvallisuutta ei ole vahvistettu (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on arvioitu seerumin kreatiniinin puhdistuma alle < 60 ml/min.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaistoiminta

Deferasiroksia on tutkittu vain potilailla, joiden seerumin kreatiniini on lähtötilanteessa iän mukaisella normaalialueella.

Kliinisissä tutkimuksissa tavattiin noin 36 prosentilla potilaista seerumin kreatiniinin nousua (> 33 %) ainakin kahdessa peräkkäisessä mittauksessa. Kreatiniini kohosi joskus normaalialueen yläpuolelle. Tämä oli annoksesta riippuvaista. Noin kahdella kolmanneksella potilaista, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus kohosi, pitoisuus laski uudelleen alle 33 % lähtötasoa korkeamman tason ilman annoksen muuttamista. Viimeisellä kolmanneksella seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu ei aina vastannut annoksen pienentämiseen tai annon keskeyttämiseen. Joissakin tapauksissa annoksen pienentämisen jälkeen nähtiin vain seerumin kreatiniinipitoisuuden stabiloituminen. Deferasiroksin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu akuutteja munuaisten vajaatoimintatapauksia (ks. kohta 4.8). Markkinoille tulon jälkeen joissakin tapauksissa munuaistoiminnan huononeminen on johtanut munuaisten vajaatoimintaan vaatien tilapäisen tai jatkuvan dialyysin.

Seerumin kreatiniinin kohoamisen syitä ei ole toistaiseksi määritetty. Siksi erityistä huomiota tulee kiinnittää seerumin kreatiniinin seurantaan potilailla, jotka saavat samanaikaisesti munuaisten toimintaa heikentäviä lääkevalmisteita ja potilailla, jotka saavat suuria deferasiroksiannoksia ja/tai harvakseltaan verensiirtoja (< 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa tai < 2 yksikköä kuukaudessa aikuisille). Vaikka munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten ei havaittu lisääntyneen, kun EXJADE dispergoituvien tablettien annos suurennettiin kliinisissä tutkimuksissa annosta 30 mg/kg suuremmaksi, munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten riskin suurenemista ei voida sulkea pois kalvopäällysteisten tablettien yli 21 mg/kg annosten käytön yhteydessä.

Seerumin kreatiniinin määrittäminen suositellaan tehtäväksi kahdesti ennen hoidon aloittamista. **Seerumin kreatiniinia, kreatiniinipuhdistumaa** (arvioituna Cockcroft–Gaultin tai MDRD-kaavan avulla aikuisilla ja Schvartzin kaavan avulla lapsilla) ja/tai plasman kystatiini C pitoisuuksia **tulee seurata ennen hoidon aloittamista, viikoittain ensimmäisen kuukauden aikana EXJADE-hoidon aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen (mukaan lukien lääkemuodon vaihtaminen) ja sen jälkeen kerran kuukaudessa**. Komplikaatioiden riski voi olla tavallista suurempi, jos potilaalla on entuudestaan munuaissairauksia tai hän saa munuaistoimintaa lamaavia lääkkeitä. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava, jos potilaalle kehittyy ripulia tai oksentelua.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tapauksia, joissa deferasiroksihoitoon yhteydessä on ilmennyt metabolista asidoosia. Suurimmassa osassa näistä tapauksista potilaalla oli munuaisten vajaatoiminta, munuaistubulusten sairaus (Fanconin oireyhtymä), ripuli tai jokin tila, jonka tunnettuna komplikaationa esiintyy happo-emästasapainon häiriöitä. Happo-emästasapainoa on seurattava näissä potilasryhmissä kliinisen tilanteen vaatimalla tavalla. EXJADE-hoidon keskeyttämistä on harkittava potilailla, joille kehittyy metabolinen asidoosi.

Markkinoille tulon jälkeen deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu vaikeita munuaistubulustautitapauksia (kuten Fanconin oireyhtymää) ja munuaisten vajaatoimintaa, joihin on liittynyt tajunnan muutoksia hyperammonemiaan liittyvän enkefalopatian yhteydessä. Tapauksia on ilmoitettu enimmäkseen lapsilla. On suositeltavaa ottaa huomioon hyperammonemiaan liittyvä enkefalopatia ja mitata ammoniakkipitoisuudet, jos potilaalle kehittyy selittämättömiä psyykkisen tilan muutoksia EXJADE-hoidon aikana.

Taulukko 3 Annoksen säätäminen ja hoidon keskeytys munuaistoiminnan muutosten vuoksi

	Seerumin kreatiniini		Kreatiniinipuhdistuma
Ennen hoidon aloitusta	Kahdesti (2 x)	ja	Kerran (1 x)
Hoito vasta-aiheinen			< 60 ml/min
Seuranta			
- Ensimmäinen kuukausi hoidon aloittamisesta tai annoksen muuttamisesta (mukaan lukien lääkemuodon vaihtaminen)	Viikoittain	ja	Viikoittain
- Tämän jälkeen	Kuukausittain	ja	Kuukausittain
Vuorokausiannosta on pienennettävä 7 mg/kg/vrk (kalvopäällysteiset tabletit), <i>jos seuraavat munuaisparametrit todetaan kahden peräkkäisen käynnin yhteydessä, eikä arvojen taustalla ole muita syitä</i>			
Aikuiset potilaat	> 33 % korkeampi kuin ennen hoidon aloittamista todettu keskiarvo	ja	Laskee < LLN-arvon* (< 90 ml/min)
Pediatriset potilaat	> potilaan iänmukaisen ULN-arvon**	ja/tai	Laskee < LLN-arvon* (< 90 ml/min)
Annoksen pienentämisen jälkeen hoito on keskeytettävä, jos			
Aikuiset ja pediatriset potilaat	Pysyy > 33 % korkeampana kuin ennen hoidon aloittamista todetun keskiarvon	ja/tai	Laskee < LLN-arvon* (< 90 ml/min)
*LLN: viitealueen alaraja **ULN: viitealueen yläraja			

Hoito voidaan aloittaa uudestaan riippuen potilaan yksilöllisestä kliinisestä tilanteesta.

Annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä voidaan harkita myös, jos todetaan muutoksia munuaistubulusten toimintaa kuvaavien merkkiaineiden pitoisuuksissa ja/tai jos annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen on kliinisesti perusteltua:

- Proteinuria (koe suoritettava ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen kuukausittain)
- Glukosuria ei-diabeetikoilla ja alhainen seerumin kalium-, fosfaatti-, magnesium- tai uraattitaso sekä fosfaatin ja aminohappojen erittyminen virtsaan (seurataan tarpeen mukaan).

Munuaisten tubulopatiaa on raportoitu pääasiassa beetatalassemiaa sairastavilla, EXJADE-hoitoa saavilla lapsilla ja nuorilla.

Potilaat on ohjattava nefrologin vastaanotolle, ja tarkempien lisätutkimusten (kuten munuaisbiopsian) suorittamista voidaan harkita, jos potilaalla annoksen pienentämisestä tai hoidon keskeyttämisestä huolimatta ilmenee:

- seerumin kreatiniinin pysymistä merkitsevästi koholla ja
- jatkuva poikkeavuus jonkin toisen munuaismarkkerin osalta (esim. proteinuria, Fanconin oireyhtymä).

Maksan toiminta

Deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla on havaittu maksa-arvojen nousua. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu maksan vajaatoimintaa, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Vaikeita tapauksia, joihin liittyy tajunnan muutoksia hyperammonemiaan liittyvän enkefalopatian yhteydessä, saattaa esiintyä deferasiroksihoitoa saavilla potilailla, etenkin lapsilla. On suositeltavaa ottaa huomioon hyperammonemiaan liittyvä enkefalopatia ja mitata ammoniakkipitoisuudet, jos potilaalle kehittyy selittämättömiä psyykkisen tilan muutoksia Exjade-hoidon aikana. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava, jos potilaalla ilmenee volyymivajetta aiheuttavia tapahtumia (kuten ripulia tai oksentelua). Tämä koskee etenkin lapsia, joiden tila on akuutti. Useimmissa maksan vajaatoimintatapauksissa näillä potilailla oli huomattavia samanaikaisia sairauksia, krooniset maksasairaudet (mukaan lukien kirroosi ja C-hepatiitti) sekä monielinvaurio mukaan lukien. Mahdollisuutta, että deferasiroksi on vaikuttanut tilanteeseen tai pahentanut sitä, ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.8).

On suositeltavaa, että seerumin transaminaasi-, bilirubiini- ja alkaliset fosfataasi-arvot tarkistetaan ennen hoidon aloittamista, 2 viikon välein ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja kerran kuukaudessa tämän jälkeen. Jos seerumin transaminaasipitoisuudet kohoavat jatkuvasti ja progressiivisesti eikä tälle löydy muuta syytä, EXJADE-hoito tulee keskeyttää. Kun maksan toimintakokeissa havaittujen poikkeavuuksien syy on selvitetty tai arvot ovat palautuneet normaaleiksi, voidaan harkita hoidon varovaista aloittamista uudelleen pienemmillä annoksilla, minkä jälkeen annosta suurennetaan vähitellen.

EXJADE-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh – luokka C) (ks. kohta 5.2).

Taulukko 4 Turvallisuusseurantasuosituksen yhteenveto

Tutkimus	Tiheys
Seerumin kreatiniini	Kahdesti ennen hoitoa. Viikoittain ensimmäisen kuukauden aikana hoidon aloittamisen tai annosmuutoksen (mukaan lukien lääkehuuhtelun vaihtaminen) jälkeen. Tämän jälkeen kerran kuukaudessa.
Kreatiniinipuhdistuma ja/tai plasman kystatiini C	Ennen hoitoa. Viikoittain ensimmäisen kuukauden aikana hoidon aloittamisen tai annosmuutoksen (mukaan lukien lääkehuuhtelun vaihtaminen) jälkeen. Tämän jälkeen kerran kuukaudessa.
Proteinuria	Ennen hoitoa. Tämän jälkeen kerran kuukaudessa
Munuaistubulustoiminnan muut merkkiaineet (kuten glukosuria diabetesta sairastamattomilla ja alhaiset seerumin kalium-, fosfaatti-, magnesium- tai uraattitasot, fosfaturia, aminoasiduria)	Tarvittaessa.
Seerumin transaminaasit, bilirubiini, alkalinen fosfataasi	Ennen hoitoa. Joka toinen viikko ensimmäisen hoitokuukauden ajan. Tämän jälkeen kerran kuukaudessa.
Kuulo- ja silmätutkimukset	Ennen hoitoa. Tämän jälkeen vuosittain.
Paino, pituus ja sukupuolinen kehitys	Ennen hoitoa. Lapsipotilaiden kohdalla vuosittain.

EXJADE-hoidon hyöty voi olla rajallinen ja riskejä pienempi potilailla, joiden elinajanodote on lyhyt (esim. korkean riskin myelodysplastiset syndroomat), erityisesti kun liitännäissairaudet voivat lisätä haittavaikutusten riskiä. Tämän vuoksi EXJADE-hoitoa ei suositella näille potilaille.

Ikäkkäiden potilaiden hoidossa on oltava varovainen, koska heillä haittavaikutusten (erityisesti ripulin) ilmaantuvuus on suurempi.

Tiedot verensiirroista riippumatonta talasemiaa sairastavista lapsipotilaista ovat hyvin rajalliset (ks. kohta 5.1). Tästä johtuen EXJADE-hoitoa tulee seurata tarkoin haittavaikutusten havaitsemiseksi ja rautakuorman seuraamiseksi lapsipotilailla. Lisäksi ennen EXJADE-hoidon aloittamista lapsilla, joilla on verensiirroista riippumaton talasemia ja joiden rautakuorma on erityisen suuri, tulee ottaa huomioon, että pitkäaikaisen altistuksen seurauksia näillä potilailla ei tällä hetkellä tunneta.

Ruoansulatuskanavaan liittyvät häiriöt

Deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla, myös lapsilla ja nuorilla, on ilmoitettu yläruoansulatuskanavan haavaumia ja verenvuotoja. Joillakin potilailla on havaittu useita haavaumia (ks. kohta 4.8). Myös tapauksia, joissa haavaumiin on komplikaationa liittynyt ruoansulatuskanavan perforaatio, on raportoitu. Lisäksi etenkin ikäkkäillä potilailla, joilla on ollut pahanlaatuinen verisairaus ja/tai alhainen trombosyyttimäärä, on raportoitu kuolemaan johtaneita ruoansulatuskanavan verenvuotoja. Lääkärin ja potilaiden tulee pitää ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuotojen mahdollisuus mielessä EXJADE-hoidon aikana ja seurata tilannetta niiden oireiden ja löydösten varalta. Jos potilaalle kehittyy ruoansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, EXJADE-hoito tulee keskeyttää ja hänelle

tulee järjestää nopeasti lisäarviointeja ja hoitoa. Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, jotka käyttävät EXJADE-valmistetta samanaikaisesti valmisteiden kanssa, joiden tiedetään mahdollisesti aiheuttavan haavaumia, kuten NSAID-lääkkeet, kortikosteroidit, tai peroraaliset bisfosfonaatit, antikoagulanttihoitoa saavilla potilailla sekä potilailla, joiden trombosyyttimäärä on alle 50 000/mm³ (50 x 10⁹/l) (ks. kohta 4.5).

Iho-oireet

EXJADE-hoidon aikana voi esiintyä ihottumaa. Ihottumat häviävät useimmiten itsestään. Jos hoidon keskeyttäminen on tarpeen, hoito voidaan aloittaa ihottuman hävittyä uudelleen pienemmillä annoksilla, minkä jälkeen annosta vähitellen suurennetaan. Vaikeissa tapauksissa potilaalle voidaan antaa hoidon uudelleenaloittamisen yhteydessä lyhyen aikaa steroideja suun kautta. Vaikeita ihohaittoja, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja lääkereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS), on ilmoitettu. Nämä ihohaitat voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan. Jos jotakin vaikeaa ihohaittaa epäillään, EXJADE-hoito on lopetettava heti eikä sitä saa aloittaa uudelleen. Lääkettä määrättäessä potilaille on kerrottava vaikeiden ihohaittojen oireista ja löydöksistä, ja heitä on seurattava tarkoin.

Yliherkkyyssreaktiot

Deferasiroksihoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu vakavia yliherkkyyssreaktioita (kuten anafylaksiaa ja angioedeemaa), ja reaktio on valtaosassa tapauksista alkanut ensimmäisen hoitokuukauden aikana (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy vaikea yliherkkyyssreaktio, EXJADE-hoito tulee lopettaa ja aloittaa asianmukaiset lääketieteelliset hoitotoimet. Anafylaktisen sokin riskin vuoksi deferasiroksihoitoa ei pidä aloittaa uudestaan potilaille, joille on kehittynyt yliherkkyyssreaktio (ks. kohta 4.3).

Näkö ja kuulo

Kuulohäiriöitä (kuulon heikkenemistä) ja näköhäiriöitä (mykiönsamentumat) on raportoitu (ks. kohta 4.8). Potilaan kuulon ja näön tutkimusta (myös silmänpohjan tähyystys) suositellaan ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin tämän jälkeen (12 kuukauden välein). Jos häiriöitä havaitaan hoidon aikana, voidaan harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä.

Veren häiriöt

Deferasiroksihoitoa saavilla potilailla on markkinoille tulon jälkeen raportoitu leukopenia-, trombosytopenia- tai pansytopenia-tapauksia (tai näiden sytopenioiden pahenemista) ja anemian pahenemista. Useimmilla potilailla oli aikaisempia hematologisia sairauksia, jotka usein liittyvät luuytimen vajaatoimintaan. Myötävaikuttavaa tai pahentavaa osaa ei kuitenkaan voida sulkea pois. Hoidon keskeyttämistä tulee harkita potilaille, joille kehittyy selittämätön sytopenia.

Muuta huomioitavaa

Seerumin ferritiinipitoisuuden seuranta kerran kuukaudessa suositellaan potilaan hoitovasteen arvioimiseksi ja liiallisen kelaation välttämiseksi (ks. kohta 4.2). Annoksen pienentäminen tai munuais- ja maksatoiminnan sekä seerumin ferritiinipitoisuuksien tarkempi seuranta on suositeltavaa, kun hoidossa käytetään suuria annoksia ja kun seerumin ferritiinipitoisuudet ovat lähes tavoitealueella. Jos seerumin ferritiinipitoisuus laskee toistuvasti alle arvon 500 mikrog/l (verensiirroista johtuvassa raudan liikavarastoitumisessa) tai alle 300 mikrog/l (verensiirroista riippumattomassa talassemiaassa), on harkittava hoidon keskeyttämistä.

Seerumin kreatiiniinipitoisuus, seerumin ferritiinipitoisuus ja seerumin transaminaasiarvot tulee kirjata ja arvioida säännöllisin väliajoin muutossuuntauksien havaitsemiseksi.

Enintään viiden vuoden ajan annettu deferasiroksihoito ei vaikuttanut lapsipotilaiden kasvuun eikä sukupuoliseen kehitykseen kahdessa kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 4.8). Hoidettaessa lapsipotilaita, joilla on verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista, tulee potilaiden painoa, pituutta ja sukupuolista kehitystä kuitenkin seurata yleisluontoisena varotoimena ennen hoidon aloittamista sekä säännöllisin väliajoin (12 kuukauden välein).

Vaikean raudan liikavarastoitumisen tiedetään voivan aiheuttaa sydämen toimintahäiriöitä. Pitkäaikaisen EXJADE-hoidon aikana sydämen toimintaa tulee seurata potilailla, joilla raudan liikavarastoituminen on vaikea.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Deferasiroksihoidon ja muiden raudan kelaatiohoitojen yhteiskäytön turvallisuutta ei ole osoitettu. Siksi sitä ei saa yhdistää muihin raudan kelaatiohoitoihin (ks. kohta 4.3).

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Deferasiroksin kalvopäällysteisten tablettien C_{max} suurenee (29 %), kun valmiste otetaan runsasrasvaisen aterian yhteydessä. EXJADE kalvopäällysteiset tabletit tulee ottaa joko tyhjän mahaan tai kevyen aterian yhteydessä, mieluiten samaan aikaan joka päivä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Aineet, jotka saattavat vähentää systeemistä altistusta EXJADE-valmisteelle

Deferasiroksin metabolia on riippuvainen UGT (UDP-glukuronyylitransferaasi) -entsyymeistä. Tutkimuksessa, jossa annettiin terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti deferasiroksia (30 mg/kg kerta-annoksena dispergoituvien tablettien muodossa) ja voimakkaasti UGT-entsyymejä indusoivaa lääkeainetta rifampisiinia (600 mg/päivässä toistuvasti), tämä johti deferasiroksin altistuksen vähenemiseen 44 % (90 % luottamusväli: 37 % - 51 %). Siksi samanaikainen käyttö UGT-entsyymejä voimakkaasti indusoivien lääkeaineiden kanssa (esim. rifampisiini, karbamatsapiini, fenytoiini, fenobarbitaali tai ritonaviiri) saattaa johtaa EXJADE-valmisteen tehon vähenemiseen. Potilaiden seerumin ferritiinipitoisuutta tulee seurata yhteiskäytön aikana ja sen jälkeen, ja EXJADE-annosta tulee muuttaa tarvittaessa.

Kolestyramiini pienensi deferasiroksialtistusta merkittävästi mekanisessa tutkimuksessa, jossa selvitettiin enterohepaattisen kierron määrää (ks. kohta 5.2).

Yhteisvaikutukset midatsolaamin ja muiden CYP3A4:n kautta metaboloituvien aineiden kanssa
Tutkimuksessa, jossa annettiin terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti deferasiroksia dispergoituvina tabletteina ja midatsolaamia (CYP3A4 koesubstraatti), tämä johti midatsolaamin altistuksen vähenemiseen 17 % (90 % luottamusväli: 8 % - 26 %). Kliinisessä tilanteessa tämä vaikutus saattaa korostua. Mahdollisen tehon vähenemisen takia pitäisi noudattaa varovaisuutta, kun deferasiroksi yhdistetään aineisiin, jotka metaboloituvat CYP3A4 kautta (esim. siklosporiini, simvastatiini, hormoniehkäisyvalmisteet, bepridiili, ergotamiini).

Yhteisvaikutukset repaglinidin ja muiden CYP2C8:n kautta metaboloituvien aineiden kanssa
Tutkimuksessa, jossa annettiin terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti deferasiroksia, CYP2C8-inhibiittori (30 mg/kg päivittäin, dispergoituvien tablettien muodossa) repaglinidin kanssa, CYP2C8-substraatti, annettuna 0,5 mg kerta-annoksena, suureni repaglinidin kokonaisaltistuminen (AUC) noin 2,3 kertaiseksi (90 % luottamusväli: [2,03-2,63]) ja C_{max} noin 1,6 kertaiseksi (90 % luottamusväli: [1,42-1,84]). Koska interaktio ei ole vahvistettu 0,5 mg repaglinidia suuremmilla annoksilla, yhteiskäyttöä deferasiroksin ja repaglinidin kanssa tulee välttää. Jos yhteiskäyttö vaikuttaisi tarpeelliselta, tulee suorittaa huolellista kliinistä ja verensokeriarvojen seurantaa (ks. kohta 4.4). Yhteisvaikutusta deferasiroksin ja muiden CYP2C8-substraattien kuten paklitakselin kesken ei voida sulkea pois.

Yhteisvaikutukset teofylliinin ja muiden CYP1A2:n kautta metaboloituvien aineiden kanssa
Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä suoritetussa tutkimuksessa CYP1A2:n estäjä deferasiroksin (toistuvat, 30 mg/kg/vrk suuruiset annokset dispergoituvien tablettien muodossa) ja CYP1A2:n substraattina toimivan teofylliinin (120 mg:n kerta-annos) samanaikainen anto johti teofylliinin AUC:n suurenemiseen 84 %:lla (90 %:n luottamusväli: 73 % - 95 %). Kerta-annoksen C_{max} -arvo ei

muuttunut, mutta jatkuvan annostelun yhteydessä teofylliinin $C_{\max}$ -arvon oletetaan suurenevan. Tämän vuoksi deferasiroksin ja teofylliinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos deferasiroksia ja teofylliiniä käytetään samanaikaisesti, on harkittava teofylliinipitoisuuksien seuranta ja teofylliiniannoksen pienentämistä. Yhteisvaikutuksia deferasiroksin ja muiden CYP1A2:n substraattien välillä ei voida poissulkea. Aineita, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP1A2:n kautta ja joilla on kapea terapeuttinen indeksi (esim. klotsapiini, titsanidiini), koskevat samat suositukset kuin teofylliiniä.

Muuta tietoa

Deferasiroksin ja alumiinia sisältävien antasidien samanaikaista käyttöä koskevia tutkimuksia ei ole tehty. Deferasiroksilla on pienempi affiniteetti alumiiniin kuin rautaan, mutta on kuitenkin suositeltavaa, että deferasiroksia ei oteta yhdessä alumiinia sisältävien antasidien kanssa.

Maha-suolikanavan haavaumia mahdollisesti aiheuttavien lääkkeiden, kuten NSAID-valmisteiden (asetyyilisalisyylihappo korkeina annoksina), kortikosteroidien tai oraalisten bisfosfonaattien, samanaikainen anto deferasiroksivalmisteen kanssa saattaa lisätä ruoansulatuskanavaan kohdistuvaa toksisuutta (ks. kohta 4.4). Deferasiroksivalmisteen yhteiskäyttö antikoagulanttien kanssa saattaa myös lisätä ruoansulatuskanavan verenvuotoriskiä. Tiivis kliininen seuranta on välttämätöntä, kun deferasiroksia käytetään yhdessä näiden valmisteiden kanssa.

Deferasiroksin ja busulfaanin samanaikainen anto johti busulfaanialtistuksen (AUC) suurenemiseen, mutta yhteisvaikutuksen mekanismia ei toistaiseksi tunneta. Jos mahdollista, busulfaanin koeannoksen farmakokinetiikka (AUC, puhdistuma) on arvioitava, jotta annosta voidaan muuttaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Deferasiroksin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta emolle toksisten annosten käytön yhteydessä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Varotoimenä suositellaan, ettei EXJADE-valmistetta käytetä raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

EXJADE voi huonontaa hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. Kohta 4.5). Hedelmällisessä iässä olevien naisten suositellaan käyttävän ei-hormonaalista ehkäisyvaihtoehtoa tai lisäehkäisyä EXJADE-hoidon aikana.

Imetys

Eläinkokeissa deferasiroksin todettiin erittyvän maitoon nopeasti ja suuressa määrin. Sen ei havaittu vaikuttavan jälkeläisiin. Ei tiedetä, erittyykö deferasiroksi rintamaitoon ihmisellä. Imetystä ei suositella EXJADE-hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ihmisellä ei ole tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallista vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

EXJADE-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Harvinaisena haittavaikutuksena voi esiintyä huimausta. Tällöin potilaiden tulee noudattaa varovaisuutta ajaessaan tai käyttäessään koneita (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimpiä pitkäaikaisen hoidon aikana ilmoitettuja haittavaikutuksia dispergoituvilla deferasiroksitableteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla ja lapsipotilailla ovat ruoansulatuskanavan häiriöt (lähinnä pahoinvointi, oksentelu, ripuli tai vatsakipu) ja ihottuma. Ripulia on ilmoitettu yleisemmin 2-5-vuotiailla lapsipotilailla ja vanhuksilla. Reaktiot riippuvat annoksesta ja ovat useimmiten lieviä tai keskivaikeita. Ne ovat yleensä ohimeneviä ja häviävät useimmiten itsestään, vaikka hoitoa jatketaan.

Kliinisissä tutkimuksissa annoksesta riippuvaista seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua todettiin noin 36 %:lla potilaista, joskin pitoisuudet pysyivät useimmilla potilailla normaaliarvojen rajoissa. Keskimääräisen kreatiniinipuhdistuman laskua on todettu ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä pediatriassa että aikuisilla beetatalassemiapotilailla, joilla on raudan liikavarastoitumista, mutta on olemassa näyttöä siitä, ettei puhdistuma enää laske enempää seuraavien hoitovuosien aikana. Maksan transaminaasiarvojen nousua on raportoitu. Munuaisten ja maksan toiminta-arvojen suunnitelmallista turvallisuusseurantaa suositellaan. Kuuloon (kuulon heikkeneminen) tai näköön (mykiöiden samentumat) liittyviä häiriöitä esiintyy melko harvoin, ja näiden aistien toiminnan vuosittaista tarkastusta suositellaan myös (ks. Kohta 4.4).

EXJADE-valmistetta käytettäessä on ilmoitettu vaikeita ihohaittoja, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja lääkereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS) (ks. kohta 4.4).

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on luokiteltu alla seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5

Veri ja imukudos	
Tuntematon:	Pansytopenia ¹ , trombositopenia ¹ , anemian paheneminen ¹ , neutropenia ¹
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon:	Yliherkkyysoireyhtymät (mm. anafylaktiset reaktiot ja angioedeema) ¹
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Tuntematon:	Metabolinen asidoosi ¹
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinainen:	Ahdistuneisuus, unihäiriöt
Hermosto	
Yleinen:	Päänsärky
Melko harvinainen:	Huimaus
Silmät	
Melko harvinainen:	Kaihi, makulopatia
Harvinainen:	Optikusneuriitti
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen:	Kuurous
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen:	Kipu kurkunpäässä

Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	Ripuli, ummetus, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, vatsan turvotus, ruoansulatushäiriöt
Melko harvinainen:	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, mahahaava (joita saattaa olla useita), pohjukaissuolihaava, mahakatarri
Harvinainen:	Ruokatorven tulehdus
Tuntematon:	Ruoansulatuskanavan perforaatio ¹ , akuutti haimatulehdus ¹
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Transaminaasiarvojen nousu
Melko harvinainen:	Maksatulehdus, sappikivitauti
Tuntematon:	Maksan vajaatoiminta ^{1,2}
Iho ja ihonalainen kudokset	
Yleinen:	Ihottuma, kutina
Melko harvinainen:	Pigmenttihäiriöt
Harvinainen:	Lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)
Tuntematon:	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ¹ , yliherkkyyssvaskuliitti ¹ , nokkosihottuma ¹ , erythema multiforme ¹ , alopesia ¹ , toksinen epidermaalinen nekrolyysi ¹
Munuaiset ja virtsatiet	
Hyvin yleinen:	Kohonneet veren kreatiniiniarvot
Yleinen:	Proteinuria
Melko harvinainen:	Munuaistiehyiden toimintahäiriö ² (hankinnainen Fanconin oireyhtymä), glukosuria
Tuntematon:	Akuutti munuaisten vajaatoiminta ^{1,2} , tubulointerstitiaalinen nefriitti ¹ , munuaiskivitauti ¹ , munuaistubulusten nekroosi ¹
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen:	Kuume, turvotus, väsymys

¹ Valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset. Tiedot on saatu spontaaneista ilmoituksista, joista ei aina voida päätellä luotettavasti haittatapahtuman esiintymistiheyttä tai sen syy-yhteyttä lääkevalmistealtistukseen.

² Vaikkeitä tapauksia, joihin on liittynyt tajunnan muutoksia hyperammonemiaan liittyvän enkefalopatian yhteydessä, on ilmoitettu.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sappikiviä ja niihin liittyviä sappihäiriöitä ilmoitettiin noin 2 %:lla potilaista. Maksan kohonneita transaminaasiarvoja raportoitiin haittavaikutuksena 2 %:lla potilaista. Hepatiittiin viittaava transaminaasiarvojen kohoaminen yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruiseksi oli melko harvinaista (0,3 %). Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla raportoitu maksan vajaatoimintaa, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.4). Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tapauksia, joissa on ilmennyt metabolista asidoosia. Suurimassa osassa näistä tapauksista potilaalla oli munuaisten vajaatoiminta, munuaistubulusten sairaus (Fanconin oireyhtymä) tai ripuli tai jokin tila, jonka tunnettuna komplikaationa esiintyy happo-emästasapainon häiriöitä (ks. kohta 4.4). Vakavia akuutteja haimatulehdustapauksia havaittiin ilman todennettua sappiteiden perussairautta. Kuten muidenkin raudan kelaatiohoitojen yhteydessä, deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla on todettu melko harvinaisena haittavaikutuksena kuulon heikkenemistä korkeataajuisella äänialueella ja mykiön samentumia (kaihin varhaisvaihe) (ks. kohta 4.4).

Kreatiniinipuhdistuma verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen yhteydessä

Retrospektiivisessä meta-analyysissä, jossa oli mukana 2 102 aikuista ja pediatriasta dispersoituvilla deferasiroksitableteilla hoidettua beetatalassemiaapotilasta, joilla oli verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista, todettiin kreatiniinipuhdistuman heikentyneen ensimmäisen hoitovuoden aikana keskimäärin 13,2 % aikuisilla (95 % luottamusväli: -14,4 % - -12,1 %; n = 935) ja 9,9 % pediatriasilla (95 % luottamusväli: -11,1 % - -8,6 %; n = 1 142) potilailla. Tutkimuksista kaksi oli satunnaistettuja ja neljä avoimia. Tutkimukset kestivät enintään 5 vuotta. Kreatiniinipuhdistuma ei enää laskenut em. enempää niillä 250 potilaalla, joita seurattiin aina 5 vuoteen asti.

Kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on verensiirroista riippumaton talasemia

Vuoden kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui potilaita, joilla oli verensiirroista riippumaton talasemia ja raudan liikavarastoitumista (annostus 10 mg/kg/vrk dispergoituvien tablettien muodossa), yleisimmät tutkimuslääkkeeseen liittyvät haittatapahtumat olivat ripuli (9,1 %), ihottuma (9,1 %) ja pahoinvointi (7,3 %). Poikkeavia seerumin kreatiniiniarvoja raportoitiin 5,5 %:lla potilaista ja poikkeavaa kreatiniinipuhdistumaa 1,8 %:lla. Maksan transaminaasiarvojen nousua yli kaksinkertaisiksi suhteessa lähtötasoon tai viisinkertaisiksi suhteessa normaaliarvojen ylärajaan raportoitiin 1,8 %:lla potilaista.

Pediatriset potilaat

Enintään viiden vuoden ajan annettu deferasiroksihoito ei vaikuttanut lapsipotilaiden kasvuun eikä sukupuoliseen kehitykseen kahdessa kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 4.4).

Ripulia on ilmoitettu useammin 2-5-vuotiailla lapsipotilailla kuin vanhemmilla potilailla.

Renaalista tubulopatiaa on ilmoitettu pääasiassa lapsilla ja nuorilla, jotka ovat saaneet deferasiroksia beetatalasemian hoitoon. Markkinoille tulon jälkeisissä raporteissa suuri osuus metabolisista asidoositapauksista ilmeni lapsilla Fanconin oireyhtymän yhteydessä.

Akuuttia pankreatiittia on raportoitu, varsinkin lapsilla ja nuorilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Akuutin yliannostuksen varhaisia merkkejä ovat ruoansulatuskanavan vaikutukset, kuten vatsakipu, ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Maksa- ja munuaishäiriöitä on ilmoitettu, mm. maksaentsyymi- ja kreatiniiniarvojen suurenemista. Arvot korjautuivat hoidon päätyttyä. Virheellisesti annettu 90 mg/kg kerta-annos johti Fanconin oireyhtymään, joka korjautui hoidon jälkeen.

Deferasiroksille ei ole spesifistä vastalääkettä. Tavanomaiset yliannostuksen hoitotoimenpiteet sekä oireenmukainen hoito saattavat olla aiheellisia lääketieteellisen tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rautaa kelatoivat lääkeaineet, ATC-koodi: V03AC03

Vaikutusmekanismi

Deferasiroksi on suun kautta annettaessa aktiivinen kelatoiva lääkeaine, joka on hyvin selektiivinen raudan suhteen (III). Se on kolmihampainen ligandi, joka sitoo rautaa voimakkaalla affiniteetilla suhteessa 2:1. Deferasiroksi edistää raudan erittymistä elimistöstä pääasiassa ulosteen mukana. Deferasiroksin affiniteetti sinkkiin ja kupariin on vähäinen, eikä se aiheuta näiden metallien pitoisuuksien pitkäaikaista alenemista seerumissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tutkimuksessa, jossa arvioitiin rautatasapainoa ja -aineenvaihduntaa talasemiapotilailla, joilla oli raudan liikavarastoitumista, 10 mg/kg/vrk annos deferasiroksia (dispergoituvien tablettien muodossa) aiheutti keskimäärin 0,119 mg Fe nettoerityksen painokiloa kohti vuorokaudessa. Annoksella 20 mg/kg/vrk (dispergoituvien tablettien muodossa) raudan keskimääräinen nettoeritys vuorokaudessa

oli 0,329 mg/kg ja annoksella 40 mg/kg/vrk (dispergoituvien tablettien muodossa) 0,445 mg/kg.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinistä tehoa koskevat tutkimukset on suoritettu EXJADE dispergoituvilla tableteilla (alla 'deferasiroksi'). Deferasiroksia sisältävien kalvopäällysteisten tablettien annos on 30 % deferasiroksia sisältävien dispergoituvien tablettien annosta pienempi, pyöristettynä lähimpään kokonaiseen tablettiin (ks. kohta 5.2).

Deferasiroksia on tutkittu 411 aikuisella (ikä ≥ 16 vuotta) ja 292 lapsipotilaalla (ikä 2 – < 16 vuotta), joilla oli verensiirroista johtuva krooninen raudan liikavarastoituminen. Lapsipotilaista 52 oli 2-5-vuotiaita. Verensiirtoja vaativina perussairauksina olivat beetatalassemia, sirppisoluanemia ja muut synnynnäiset ja hankinnaiset anemiat (myelodysplastiset oireyhtymät [MDS], Diamond–Blackfan-oireyhtymä, aplastinen anemia ja muut hyvin harvinaiset anemiat).

Kun useasti verensiirtoja saavia aikuisia ja lapsipotilaita, joilla oli beetatalassemia, hoidettiin vuoden ajan deferasiroksia sisältävillä dispergoituvilla tableteilla vuorokausiannoksilla 20 ja 30 mg/kg, elimistön kokonaisrautamäärää kuvaavat indikaattorit pienenevät. Maksan rautapitoisuus pieneni keskimäärin noin -0,4 mg Fe maksagrammaa kohti annoksella 20 mg/kg/vrk ja -8,9 mg Fe maksagrammaa kohti annoksella 30 mg/kg/vrk (koepalan kuivapaino), ja seerumin ferritiinipitoisuus pieneni keskimäärin noin -36 mikrog/l annoksella 20 mg/kg/vrk ja noin -926 mikrog/l annoksella 30 mg/kg/vrk. Annoksella 20 mg/kg/vrk raudan erityksen ja saannin suhde oli 1,02 eli raudan nettomäärä pysyi tasapainossa. Annoksella 30 mg/kg/vrk vastaava suhde oli 1,67 eli raudan nettomäärä pieneni. Deferasiroksi vaikutti samalla tavalla myös muita anemioita sairastaviin potilaisiin, joilla oli raudan liikavarastoitumista. Kun potilaat saivat 10 mg/kg/vrk (dispergoituvien tablettien muodossa) valmistetta päivässä yhden vuoden ajan, maksan rauta-arvot ja seerumin ferritiinipitoisuudet pysyivät samoina. Annos piti elimistön nettorautamäärän tasapainossa potilailla, jotka saivat verensiirtoja melko harvoin tai joille tehtiin verenvaihtoja. Maksan rautapitoisuudessa tapahtuvat muutokset heijastuivat kerran kuukaudessa seuranta varten mitattavaan seerumin ferritiiniarvoon, mikä osoitti, että hoitovastetta voidaan seurata tarkkailemalla seerumin ferritiinipitoisuuden muutoksia. Rajalliset kliiniset tiedot (29 potilasta, joiden sydämen toiminta oli lähtötilanteessa normaali) magneettikuvauksista viittaavat siihen, että deferasiroksihoito annoksilla 10-30 mg/kg/vrk yhden vuoden ajan (dispergoituvien tablettien muodossa) voi myös vähentää sydämen rautapitoisuutta (MRI T2* nousi keskimäärin 18,3 millisekunnista 23,0 millisekuntiin).

Vertailevan avaintutkimuksen, johon osallistui 586 verensiirroista johtuvasta raudan liikavarastoitumisesta kärsivää beetatalasemiapotilasta, pääanalyysi ei osoittanut, että deferasiroksi dispergoituvien tablettien muodossa olisi ollut yhdenvertainen (non-inferior) deferoksamiinin kanssa koko potilaspopulaatiossa. Tämän tutkimuksen jatkoanalyysin perusteella vaikutti siltä, että yhdenvertaisuuden kriteerit täyttyivät alaryhmässä, jonka potilaiden maksan sisältämä rautapitoisuus oli ≥ 7 mg Fe kuivapainogrammaa kohti ja jonka potilaita hoidettiin joko deferasiroksia sisältävillä dispergoituvilla tableteilla (20 ja 30 mg/kg) tai deferoksamiinilla (35 – ≥ 50 mg/kg). Yhdenvertaisuutta ei kuitenkaan osoitettu potilasryhmässä, jonka potilaiden maksan sisältämä rautapitoisuus oli < 7 mg Fe kuivapainogrammaa kohti ja jonka potilaita hoidettiin joko deferasiroksia sisältävillä dispergoituvilla tableteilla (5 ja 10 mg/kg) tai deferoksamiinilla (20-35 mg/kg), sillä näiden kahden kelaatiohoidon annokset eivät olleet samanarvoiset. Annosten epätasapaino johtui siitä, että deferoksamiinia saaneet potilaat saivat jatkaa ennen tutkimusta käyttämänsä annoksen ottamista silloinkin, kun se oli tutkimussuunnitelmassa määriteltyä annosta suurempi. Tähän avaintutkimukseen osallistui 56 alle 6-vuotiaasta potilasta, joista 28 sai deferasiroksia dispergoituvien tablettien muodossa.

Prekliinisten ja kliinisten tutkimusten perusteella vaikutti siltä, että deferasiroksia sisältävät dispergoituvat tabletit saattavat vaikuttaa yhtä tehokkaasti kuin deferoksamiini, kun sitä käytetään annossuhteessa 2:1 (ts. yksi deferasiroksia sisältävä dispergoituvien tablettien annos on numeerisesti puolet deferoksamiiniannoksesta). Deferasiroksin kalvopäällysteisten tablettien osalta annossuhdetta 3:1 voidaan harkita (eli yksi annos deferasiroksia kalvopäällysteisten tablettien muodossa on numeerisesti kolmasosa deferoksamiiniannoksesta). Kliinisissä tutkimuksissa tätä annossuosittelusta ei kuitenkaan arvioitu prospektiivisesti.

Myös potilailla, joiden maksan sisältämä rautapitoisuus oli ≥ 7 mg Fe kuivapainogrammaa kohti ja joilla oli jokin harvinainen anemia tai sirppisoluanemia, korkeintaan 20 ja 30 mg/kg suuruiset deferasioksia sisältävien dispergoituvien tablettien annokset pienensivät maksan sisältämää rautamäärää ja seerumin ferritiinipitoisuutta vastaavalla tavalla kuin beetatalasemiapotilailla.

225 potilaalle, joilla oli MDS (riskitaso matala–keskitaso-1) ja verensiirroista johtuva raudan liikavarastoituminen, tehtiin lumelääkekontrolloitu satunnaistettu tutkimus. Tämän tutkimuksen tulos viittaa siihen, että deferasioksilla on positiivinen vaikutus päätetapahtumattomaan elossaoloon (event-free survival, EFS, yhdistelmäpätetapahtuma, johon sisältyvät kuolemaan johtamattomat sydän- ja maksatapahtumat) ja seerumin ferritiinipitoisuuteen. Turvallisuusprofiili oli vastaava kuin aiemmissa tutkimuksissa aikuisilla MDS-potilailla.

Viisi vuotta kestäneessä havainnoivassa tutkimuksessa deferasioksia annettiin 267:lle verensiirroista johtuvaa hemosideroosia sairastavalle lapsipotilaalle, jotka sisäänottohetkellä olivat iältään 2 – < 6-vuotiaita. Exjaden turvallisuus- ja siedettävyysofiilissa ei ollut kliinisesti merkitseviä eroavaisuuksia 2 – < 6-vuotiaiden lapsipotilaiden ja muiden potilaiden (aikuisia ja vanhempia lapsipotilaita) välillä, koskien myös seerumin kreatiniinin nousua > 33 % ja yli viitealueen ylärajan kahdessa tai useammassa peräkkäisessä mittauksessa (3,1 %), sekä alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousua yli viisinkertaiseksi viitealueen ylärajaan nähden (4,3 %). Yksittäisiä ALAT:n ja aspartaattiaminotransferaasin nousuja raportoitiin 20,0 %:lla ja 8,3 %:lla niistä 145 potilaasta, jotka olivat mukana tutkimuksessa sen päättymiseen saakka.

Kalvopäällysteisten ja dispergoituvien deferasioksitablettien turvallisuutta arvioineessa tutkimuksessa 173 aikuis- ja lapsipotilasta, joilla oli verensiirroista riippumaton talasemia tai myelodysplastinen oireyhtymä, sai hoitoa 24 viikon ajan. Kalvopäällysteisten tablettien ja dispergoituvien tablettien turvallisuusprofiilien todettiin olevan samankaltaiset.

Deferasiroksilääkemuodon (rakeet) hoitomyöntyvyyttä, tehoa ja turvallisuutta verrattiin dispergoituvien tablettien lääkemuotoon avoimessa, satunnaistetussa 1:1-vertailututkimuksessa, johon osallistui 224 lapsipotilasta, joilla oli verensiirroista johtuvaa anemiaa, raudan liikavarastoitumista ja jotka olivat iältään $2 < 18$ -vuotta. Suurimmalla osalla potilaista (142, 63,4 %) oli beeta-talasemia major, 108 (48,2 %) potilasta oli naiiveja rautakelaatiohoidolle (ikämediaani 2 vuotta, 92,6 % iältään $2 - < 10$ -vuotta) ja 116 (51,8 %) potilasta oli aiemmin hoidettu rautakelaatiohoidolla (ikämediaani 7,5 vuotta, 71,6 % iältään $2 - < 10$ -vuotiaita), joista 68,1 % oli aiemmin saanut deferasioksia. 24 hoitoviikon jälkeen tehdyssä ensimmäisessä analyysissä rautakelaatiohoidolle naiivien potilaiden hoitomyöntyvyyttä oli 84,26 % deferasioksidispergoituvien tablettien ja 86,84 % deferasioksirakeiden tutkimushaarassa ilman tilastollisesti merkitsevää eroa. Samoin kahden tutkimushaaran välillä erot seerumin ferritiiniarvojen keskimääräisissä muutoksissa lähtöarvosta eivät olleet tilastollisesti merkitseviä (dispergoituvat tabletit: keskiarvo -171,52 mikrog/l [95% luottamusväli: -517,40-174,36] ja raelääkemuoto: keskiarvo 4,84 mikrog/l [95% luottamusväli: -333,58-343,27], keskiarvojen välinen ero rakeiden ja dispergoituvien tablettien välillä oli 176,36 mikrog/l [95% luottamusväli: -129,00-481,72], kaksisuuntainen p-arvo = 0,25). Tutkimuksessa ei löytynyt eroa hoitomyöntyvyyden tai tehon osalta deferasioksirakeiden ja dispergoituvien tablettien välillä eri ajankodissa (24 ja 48 viikkoa). Turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen verrannollinen rakeiden ja dispergoituvien tablettien välillä.

Potilailla, joilla oli verensiirroista riippumaton talasemia ja raudan liikavarastoitumista, deferasioksia sisältävillä dispergoituvilla tableteilla toteutettua hoitoa arvioitiin vuoden kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Tutkimuksessa verrattiin kahden eri, deferasioksia sisältävillä dispergoituvilla tableteilla toteutetun, hoito-ohjelman (aloitusannokset 5 ja 10 mg/kg/vrk, 55 potilasta molemmissa hoitoryhmissä) ja vastaavan lumelääkkeen (56 potilasta) tehoa. Tutkimukseen osallistui 145 aikuista ja 21 lapsipotilasta. Ensisijainen tehomuuttuja oli maksan rautakonsentraation (LIC) muutos lähtötasosta 12 kuukauden hoidon jälkeen. Yksi toissijaisista tehomuuttujista oli seerumin ferritiinin muutos lähtötason ja neljännen kvartaalin välillä. Dispergoituvilla tableteilla toteutettu deferasioksihoito aloitusannoksella 10 mg/kg/vrk johti elimistön kokonaisrautapitoisuuden indikaattorien laskuun. Keskimäärin maksan rautapitoisuus laski 3,80 mg Fe kuivapainogrammaa kohti potilailla, jotka saivat deferasioksia sisältäviä dispergoituvia tabletteja (aloitusannos 10 mg/kg/vrk) ja nousi 0,38 mg Fe

kuivapainogrammaa kohti lumelääkettä saaneilla potilailla ($p < 0,001$). Keskimäärin seerumin ferritiini laski 222,0 mikrog/l potilailla, jotka saivat deferasiroksia sisältäviä dispergoituvia tabletteja (aloitusannos 10 mg/kg/vrk) ja nousi 115 mikrog/l lumelääkettä saaneilla potilailla ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetiikka

EXJADE kalvopäällysteisillä tableteilla on suurempi hyötyosuus kuin EXJADE dispergoituville tableteilla. Vahvuuden sovittamisen jälkeen kalvopäällysteisten tablettien annos (360 mg:n vahvuus) vastasi EXJADE dispergoituvien tablettien annosta (500 mg:n vahvuus) plasmapitoisuuskäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC:n) osalta paastotilanteessa. $C_{\max}$ -arvo oli 30 % suurempi (90 % luottamusväli: 20,3 - 40,0 %), mutta kliininen altistumis-/vaste-analyysi ei paljastanut viitteitä tämän suuruuden nousun aiheuttamista kliinisesti merkitsevästä vaikutuksista.

Imeytyminen

Kun deferasiroksia (dispergoituvien tablettien muodossa) annetaan suun kautta, sen huippupitoisuus plasmassa ($t_{\max}$) saavutetaan 1,5-4 tunnissa (mediaaniaika). Deferasiroksin (dispergoituvien tablettien muodossa) absoluuttinen biologinen hyötyosuus (AUC) on noin 70 % laskimoon annettavan annoksen biologisesta hyötyosuudesta. Kalvopäällysteisten tablettien kokonaishyötyosuutta ei ole määritetty. Deferasiroksin kalvopäällysteisten tablettien hyötyosuus oli 36 % suurempi kuin dispergoituvien tablettien hyötyosuus.

Ruokailun vaikutusta selvittäneessä tutkimuksessa terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annettiin kalvopäällysteisiä tabletteja paasto-olosuhteissa, vähärasvaisen aterian (rasvapitoisuus < 10 % kaloreiden yhteismäärästä) sekä runsasrasvaisen aterian (rasvapitoisuus > 50 % kaloreiden yhteismäärästä) yhteydessä. Tässä tutkimuksessa nähtiin viitteitä AUC- ja $C_{\max}$ -arvojen lievistä laskusta (11 % ja 16 %), jos tabletit otettiin vähärasvaisen aterian jälkeen. Runasrasvaisen aterian jälkeen AUC- ja $C_{\max}$ -arvot nousivat (18 % ja 29 %). Lääkemuodon vaihdon ja runsasrasvaisen aterian aiheuttamat $C_{\max}$ -arvojen nousut saattavat olla additiiviset, joten kalvopäällysteiset tabletit suositellaan ottamaan joko tyhjään mahaan tai kevyen aterian yhteydessä.

Jakautuminen

Deferasiroksi sitoutuu suuressa määrin (99 %) plasman proteiineihin, lähes yksinomaan seerumin albumiiniin, ja sen jakautumistilavuus on pieni, aikuisilla noin 14 litraa.

Biotransformaatio

Deferasiroksin tärkein metaboliareitti on glukuronidaatio, minkä jälkeen se erittyy sappeen. On todennäköistä, että glukuronidaatit dekonjugoituvat suolistossa ja imeytyvät sieltä takaisin elimistöön (enterohepaattinen kierto): terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa kolestyramiinin antaminen deferasiroksin kerta-annoksen jälkeen johti deferasiroksialtistuksen (AUC) pienenemiseen 45 %.

Deferasiroksi glukuronidoiduu pääasiassa UGT1A1-entsyymillä ja vähemmässä määrin myös UGT1A3-entsyymillä vaikutuksesta. Deferasiroksin metaboloituminen CYP450-entsyymien vaikutuksesta (hapettumisen kautta) on ihmisellä nähtävästi vähäistä (noin 8 %). Hydroksiurean ei ole havaittu estävän deferasiroksin metaboliaa *in vitro*.

Eliminaatio

Deferasiroksi ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa ulosteen kautta (84 % annoksesta). Deferasiroksin ja sen metaboliittien erittyminen munuaisten kautta on vähäistä (8 % annoksesta). Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli noin 8-16 tuntia. Kuljettajaproteiinit MRP2 ja MXR (BCRP) osallistuvat deferasiroksin erittymiseen sapen kautta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Deferasiroksin $C_{\max}$ ja AUC_{0-24h} suurenevät suurin piirtein lineaarisesti annoksen kanssa vakaassa tilassa. Toistuvan annostelun yhteydessä altistus suurenee (kumuloitumiskerroin 1,3-2,3).

Ominaisuudet potilaissa

Lapset

Nuorten (12-17 vuotta) ja lasten (2 – < 12 vuotta) kokonaisaltistus deferasiroksille oli pienempi kuin aikuispotilaiden sekä kerta-annosten että toistuvien annosten jälkeen. Alle 6-vuotiailla lapsilla altistus oli noin 50 % pienempi kuin aikuisilla. Tällä ei odoteta olevan kliinistä merkitystä, sillä annostus sovitetaan yksilöllisesti vasteen mukaan.

Sukupuoli

Naisilla deferasiroksin puhdistuma on ilmeisesti jossain määrin pienempi (17,5 % pienempi) kuin miehillä. Tällä ei odoteta olevan kliinistä merkitystä, sillä annostus sovitetaan yksilöllisesti vasteen mukaan.

Iäkkäät potilaat

Deferasiroksin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu iäkkäillä potilailla (≥ 65 -vuotiaat).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Deferasiroksin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Enintään 5 kertaa normaalin ylärajan suuruiset maksan transaminaasiarvot eivät vaikuttaneet deferasiroksin farmakokinetiikkaan.

Deferasiroksin 20 mg/kg:n dispergoituvien tablettien kerta-annoksilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa keskimääräinen altistus kasvoi 16 % lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh –luokka A) sairastavilla potilailla ja 76 % kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh –luokka B) sairastavilla potilailla verrattuna potilaisiin, joilla oli normaali maksan toiminta. Deferasiroksin keskimääräinen $C_{\max}$ kasvoi 22 % potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Yhdellä vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh –luokka C) sairastavalla potilaalla altistus kasvoi 2,8-kertaiseksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Tärkeimmät löydökset olivat munuaistoksisuus ja mykiönsamentumat (kaihi). Vastasyntyneillä ja nuorilla eläimillä todettiin samanlaisia löydöksiä. Munuaistoksisuuden arvellaan johtuvan lähinnä raudanpuutteesta eläimillä, joilla ei ollut aiempaa raudan liikavarastoitumista.

Geenitoksisuutta koskevat *in vitro* -tutkimukset olivat negatiivisia (Amesin testi, kromosomipoikkeavuustutkimus) kun taas deferasiroksi aiheutti mikrotumamuodostusta *in vivo* luuytimessä, mutta ei maksassa, kun sitä annettiin tappavina annoksina rotille, joilla ei ollut raudan liikavarastoitumista. Tällaisia vaikutuksia ei havaittu rotilla, joilla oli raudan liikavarastoitumista. Deferasiroksi ei ollut karsinogeeninen, kun sitä annettiin rotille 2 vuotta kestäneessä tutkimuksessa ja siirtogeenisille p53+/- heterotsygoottisille hiirille 6 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa.

Reproduktiivista toksisuutta arvioitiin rotalla ja kaniinilla. Deferasiroksi ei ollut teratogeeninen, mutta se lisäsi luustomuutosten ja kuolleina syntyneiden poikasten yleisyyttä rotalla suurina annoksina, jotka olivat hyvin toksisia emolle, jolla ei ollut raudan liikavarastoitumista. Deferasiroksilla ei ollut muita vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Krospovidoni

Povidoni

Magnesiumstearaatti

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Poloksameeri

Päällyste:

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli (4000)

Talkki

Indigokarmiinalumiinilakka (E 132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/Alumiini, läpipainopakkaus.

Yksikköpakkaukset, joissa on 30 tai 90 kalvopäällysteistä tablettia ja monipakkaus, jossa on 300 (kymmenen 30 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkauksessa on 28, 84 tai 252 dispergoituvaa tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EXJADE 90 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. elokuuta 2006

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. huhtikuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EXJADE 90 mg rakeet annospussissa
EXJADE 180 mg rakeet annospussissa
EXJADE 360 mg rakeet annospussissa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

EXJADE 90 mg rakeet
Yksi annospussi sisältää 90 mg deferasiroksia.

EXJADE 180 mg rakeet
Yksi annospussi sisältää 180 mg deferasiroksia.

EXJADE 360 mg rakeet
Yksi annospussi sisältää 360 mg deferasiroksia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet annospussissa (rakeet)

Valkoiset tai luonnonvalkoiset rakeet

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

EXJADE on tarkoitettu käytettäväksi tiheistä verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen (≥ 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa) hoitoon 6-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille, joilla on beeta-talassemia major.

EXJADE on tarkoitettu käytettäväksi verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen hoitoon myös silloin kun deferoksamiinihoito on kontraindikoitu tai riittämätön seuraavissa potilasryhmissä:

- 2-5 -vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla on beeta-talassemia major ja usein annettavista verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista (≥ 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa),
- yli 2-vuotiaat pediatriiset ja aikuiset potilaat, joilla on beeta-talassemia major ja harvoin annettavista verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista (< 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa),
- yli 2-vuotiaat pediatriiset ja aikuiset potilaat, joilla on jokin muu anemia.

EXJADE on tarkoitettu käytettäväksi myös kelaatiohoitoa vaativan raudan liikavarastoitumisen hoitoon 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia (non-transfusion-dependent thalassaemia), kun deferoksamiinihoito on vasta-aiheinen tai riittämätön.

4.2 Annostus ja antotapa

EXJADE-hoidon tulee aloittaa ja sitä jatkaa lääkäri, joka on perehtynyt raudan liikavarastoitumisen hoitoon.

Annostus

Verensiirroista johtuva raudan liikavarastoituminen

Hoito on suositeltavaa aloittaa, kun potilas on saanut noin 20 yksikköä (noin 100 ml/kg) punasoluja (PRBC) tai kun todetaan kliinisiä merkkejä kroonisesta raudankertymätilasta (esim. seerumin ferritiini > 1 000 mikrog/l). Annokset (mg/kg) lasketaan ja pyöristetään lähimpään kokonaiseen annospussikokoon.

Raudan kelaatiohoidolla pyritään poistamaan verensiirtojen yhteydessä saatu rautamäärä ja tarvittaessa vähentämään jo kehittynyttä raudan liikavarastoitumista.

Kelaatiohoidon aikana tulee noudattaa varovaisuutta liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi kaikilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Erilaisesta farmakokineettisestä profiilista johtuen tarvittava EXJADE rakeiden annos on 30 % pienempi kuin EXJADE dispergoituvien tablettien suositeltu annos (ks. kohta 5.1).

Taulukko 1 Suositusannokset verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen hoidossa

	Rakeet	Verensiirrot	Seerumin ferritiini- pitoisuus
Aloitusannos	14 mg/kg/vrk	20 PRBC-yksikön (noin 100 ml/kg) jälkeen	tai > 1 000 µg/l
Vaihtoehtoi- set aloitus-annokset	21 mg/kg/vrk 7 mg/kg/vrk	PRBC-annokset > 14 ml/kg/kk (aikuisella noin > 4 yksikköä/kk) PRBC-annokset < 7 ml/kg/kk (aikuisella noin <2 yksikköä/kk)	
Potilaat, joiden tila pysyy hyvin hallinnassa deferoksa-miinilla	Kolmasosa deferoksamiini- annoksesta		
Seuranta			Kuukausittain
Tavoite-pitoisuus			500-1 000 µg/l
Annoksen muuttaminen (3-6 kuukau- den välein)	Suurentaminen 3,5-7 mg/kg/vrk Enintään 28 mg/kg/vrk Pienentäminen 3,5-7 mg/kg/vrk Potilaat, joiden annos on >21 mg/kg/vrk - Kun tavoite on saavutettu		> 2 500 µg/l ≤ 2 500 µg/l 500-1 000 µg/l
Enimmäis-annos	28 mg/kg/vrk		
Hoidon keskeyttä- mistä harkit-tava			< 500 µg/l

Aloitusannos

EXJADE rakeiden suositeltu aloitusannos on 14 mg/kg/vrk.

EXJADE rakeiden aloitusannosta 21 mg/kg/vrk voidaan harkita potilaille, joiden elimistön suurentuneita rautavarastoja on pienennettävä ja jotka saavat myös yli 14 ml/kg punasoluja kuukaudessa (aikuiset noin > 4 yksikköä kuukaudessa).

EXJADE rakeiden aloitusannosta 7 mg/kg/vrk voidaan harkita potilaille, joiden elimistön rautavarastoja ei tarvitse pienentää ja jotka saavat myös alle 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa (aikuiset noin < 2 yksikköä kuukaudessa). Potilaan vastetta on seurattava ja annoksen suurentamista on harkittava, jos riittävää tehoa ei saavuteta (ks. kohta 5.1).

Potilaille, joiden tila pysyy jo hyvin hallinnassa deferoksamiinihoidolla, voidaan harkita EXJADE rakeiden aloitusannosta, jonka suuruus on numeerisesti kolmasosa deferoksamiiniannoksesta (esim. potilas, joka saa 40 mg/kg/vrk deferoksamiinia 5 päivänä viikossa (tai vastaavan määrän), voidaan siirtää saamaan aloitusannoksena 14 mg/kg/vrk EXJADE rakeita). Jos vuorokausiannokseksi tulee tällöin alle 14 mg/painokilo, potilaan vastetta on seurattava ja annoksen suurentamista on harkittava, jos riittävää tehoa ei saavuteta (ks. kohta 5.1).

Annoksen muuttaminen

Seerumin ferritiinipitoisuutta on aiheellista seurata kerran kuukaudessa, ja EXJADE rakeiden annosta tulee muuttaa tarvittaessa 3-6 kuukauden välein seerumin ferritiinipitoisuuksien perusteella. Annosta voidaan muuttaa 3,5-7 mg/kg kerrallaan, ja annosmuutokset tulee sovittaa potilaan vasteeseen ja hoitotavoitteisiin (elimistön rautavarastojen ylläpito tai pienentäminen). Jos potilaan tila ei ole riittävästi hallinnassa annoksella 21 mg/kg (esim. seerumin ferritiinipitoisuus on jatkuvasti yli 2 500 µg/l eikä sen alenemisesta ole ajan mittaan viitteitä), voidaan harkita enintään annoksen 28 mg/kg antamista. EXJADE dispergoituvilla tableteilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa pitkän aikavälin tehosta ja turvallisuudesta annoksella yli 30 mg/kg on tällä hetkellä vähän (264 potilaan tilaa on seurattu keskimäärin 1 vuoden ajan annosnoston jälkeen). Jos hemosideroosi on enintään annoksilla 21 mg/kg (rakeiden annos, joka vastaa dispergoituvien tablettien 30 mg/kg annosta) annetulla hoidolla vain hyvin heikosti hallinnassa, tilaa ei välttämättä saada tyydyttävästi hallintaan suurentamalla annosta edelleen (enintään annokseen 28 mg/kg), vaan saattaa olla syytä harkita muita hoitovaihtoehtoja. Jos tilaa ei saada tyydyttävästi hallintaan annoksilla yli 21 mg/kg, hoitoa tällaisilla annoksilla ei saa jatkaa, vaan on harkittava mahdollisuuksien mukaan muita hoitovaihtoehtoja. Yli 28 mg/kg annoksia ei suositella, sillä tätä suuremmista annoksista on vain rajallisesti kokemusta (ks. kohta 5.1).

Kun potilas saa hoitoa annosta 21 mg/kg suuremmilla annoksilla, annoksen pienentämistä 3,5-7 mg/kg kerrallaan on harkittava sen jälkeen, kun potilaan tila on saatu hallintaan (esim. seerumin ferritiinipitoisuus on jatkuvasti $\leq 2\,500\text{ }\mu\text{g/l}$ ja pienenee ajan mittaan). Jos potilaan seerumin ferritiinipitoisuus on saatu tavoitepitoisuuteen (tavallisesti 500-1 000 µg/l), annoksen pienentämistä 3,5-7 mg/kg kerrallaan on harkittava, jotta ferritiinipitoisuus pysyy tavoitteeksi asetetussa pitoisuusvälissä ja liiallisen kelaation riski voidaan minimoida. Jos seerumin ferritiinipitoisuus laskee toistuvasti alle tason 500 mikrog/l, on harkittava hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.4).

Verensiirroista riippumaton talassemia

Kelaatiohoito tulee aloittaa ainoastaan, kun on näyttöä raudan liikavarastoitumisesta (maksan rautapitoisuus [LIC] $\geq 5\text{ mg Fe kuivapainogrammaa [dw] kohti}$ tai seerumin ferritiini jatkuvasti $> 800\text{ mikrog/l}$). LIC on suositeltavin testi raudan liikavarastoitumisen toteamiseen ja sitä tulee käyttää aina kun mahdollista. Kelaatiohoidon aikana tulee noudattaa varovaisuutta liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi kaikilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Erilaisesta farmakokineettisestä profiilista johtuen tarvittava EXJADE rakeiden annos on 30 % pienempi kuin EXJADE dispergoituvien tablettien suositeltu annos (ks. kohta 5.1).

Taulukko 2 Suositusannokset verensiirroista riippumattoman talassemian hoidossa

	Rakeet	Maksan rautapitoisuus (LIC)*		Seerumin ferritiini- pitoisuus
Aloitusannos	7 mg/kg/vrk	≥ 5 mg Fe/g dw	tai	> 800 µg/l
Seuranta				Kuukau-sittain
Annoksen muuttaminen (3-6 kuukau- den välein)	Suurentaminen 3,5-7 mg/kg/vrk Pienentäminen 3,5-7 mg/kg/vrk	≥ 7 mg Fe/g dw < 7 mg Fe/g dw	tai	$> 2\,000$ µg/l $\leq 2\,000$ µg/l
Enimmäis- annos	14 mg/kg/vrk Aikuiset 7 mg/kg/vrk Pediatriiset potilaat 7 mg/kg/vrk Aikuiset ja pediatriiset potilaat	ei arvioitu	ja	$\leq 2\,000$ µg/l
Hoidon keskeytys		< 3 mg Fe/g dw	tai	< 300 µg/l
Hoidon uusiminen			Ei suositella	

*LIC on suositeltu menetelmä raudan liikavarastoitumisen toteamiseen.

Aloitusannos

EXJADE rakeiden suositeltu aloitusannos on 7 mg/kg/vrk potilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talasemia.

Annoksen muuttaminen

Seerumin ferritiinipitoisuutta on aiheellista seurata kerran kuukaudessa potilaan hoitovasteen arvioimiseksi ja liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi (ks. kohta 4.4). Annoksen nostoa 3,5-7 mg/kg kerrallaan tulee harkita 3-6 kuukauden välein, jos potilas sietää hoitoa hyvin ja maksan rautapitoisuus on ≥ 7 mg Fe kuivapainogrammaa kohti tai seerumin ferritiini pysyvästi > 2000 mikrog/l, eikä osoita laskevaa trendiä. Yli 14 mg/kg EXJADE rakeiden annoksia ei suositella, koska tätä suuremmista annoksista ei ole kokemusta verensiirroista riippumatonta talasemiaa sairastavilla potilailla.

Pediatriisilla ja aikuisilla potilailla, joiden maksan rautapitoisuutta ei ole mitattu ja seerumin ferritiini on ≤ 2000 mikrog/l, EXJADE rakeiden annos ei saa olla yli 7 mg/kg.

Potilaille, joiden annos on nostettu > 7 mg/kg, suositellaan annoksen laskemista tasolle 7 mg/kg tai alle, kun maksan rautapitoisuus on < 7 mg Fe kuivapainogrammaa kohti tai seerumin ferritiini on ≤ 2000 mikrog/l.

Hoidon lopettaminen

Kun hyväksyttävä elimistön rautataso (maksan rautapitoisuus < 3 mg Fe kuivapainogrammaa kohti tai seerumin ferritiini < 300 mikrog/l) on saavutettu, hoito tulee lopettaa. Tietoja uusintahoidosta niillä potilailla, joiden elimistöön kertyy uudelleen rautaa hyväksyttävän rautatason saavuttamisen jälkeen, ei ole saatavilla. Tämän vuoksi uusintahoidoa ei voida suositella.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Iäkkäiden potilaiden suositusannokset ovat samat kuin edellä. Iäkkäillä potilailla esiintyi kliinisissä tutkimuksissa enemmän haittavaikutuksia kuin nuoremmilla potilailla (erityisesti ripulia), joten heillä on seurattava tarkoin annosmuutosta mahdollisesti edellyttävien haittavaikutusten ilmaantumista.

Pediatriset potilaat

Verensiirroista johtuva raudan liikavarastoituminen:

2-17-vuotiaiden verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista sairastavien lapsipotilaiden suositusannokset ovat samat kuin aikuisten (ks. kohta 4.2). Seerumin ferritiinipitoisuuden seuranta kerran kuukaudessa suositellaan potilaan hoitovasteen arvioimiseksi ja liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi (ks. kohta 4.4). Lapsipotilaiden painon muuttuminen ajan myötä on otettava huomioon annosta laskettaessa.

2-5-vuotiailla verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista sairastavilla lapsilla altistus on pienempi kuin aikuisilla (ks. kohta 5.2). Tässä ikäryhmässä saatetaan siis tarvita suurempia annoksia kuin aikuisilla. Aloitussuosituksen tulee kuitenkin olla sama kuin aikuisilla, minkä jälkeen annos titrataan yksilöllisesti.

Verensiirroista riippumaton talassemia:

Verensiirroista riippumaton talassemia sairastavien lapsipotilaiden EXJADE rakeiden annos ei saa olla yli 7 mg/kg. Näillä potilailla maksan rautapitoisuuden ja seerumin ferritiinin tarkempi seuranta on välttämätöntä liiallisen kelaation välttämiseksi (ks. kohta 4.4). Kuukausittaisen seerumin ferritiinin seurannan lisäksi maksan rautapitoisuus tulee mitata kolmen kuukauden välein, kun seerumin ferritiini on ≤ 800 mikrog/l.

0-23 kuukauden ikäiset lapset:

EXJADE-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0-23 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

EXJADE-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Sen käyttö on kontraindikoitu, jos potilaan arvioitu seerumin kreatiniinin puhdistuma on < 60 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoimintapotilaat

EXJADEa ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh –luokka C). Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh –luokka B) sairastavien potilaiden annoksen tulee olla huomattavasti pienempi, ja sitä tulee asteittain nostaa 50 %:n tasolle saakka niiden potilaiden suositusannoksesta, joiden maksan toiminta on normaalia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2), ja EXJADEa tulee antaa varoen näille potilaille. Kaikkien potilaiden maksan toimintaa tulisi seurata ennen hoitoa, kahden viikon välein ensimmäisen kuukauden aikana ja siitä lähtien kuukausittain (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta.

Rakeet annostellaan sirottelemalla koko annos pehmeän ruoan (esim. jogurtin tai omenasoseen) päälle. Annos on otettava välittömästi ja kokonaan. Sitä ei saa säästää tulevia antokertoja varten.

Rakeet sisältävä pehmeä ruoka otetaan kevyen aterian yhteydessä tai ilman ateriaa kerran päivässä, mieluiten samaan aikaan joka päivä (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Muiden raudan kelaatiohoitojen käyttö, koska tällaisten yhdistelmien turvallisuutta ei ole vahvistettu (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on arvioitu seerumin kreatiniinin puhdistuma alle < 60 ml/min.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaistoiminta

Deferasiroksia on tutkittu vain potilailla, joiden seerumin kreatiniini on lähtötilanteessa iän mukaisella normaalialueella.

Kliinisissä tutkimuksissa tavattiin noin 36 prosentilla potilaista seerumin kreatiniinin nousua (> 33 %) ainakin kahdessa peräkkäisessä mittauksessa. Kreatiniini kohosi joskus normaalialueen yläpuolelle. Tämä oli annoksesta riippuvaista. Noin kahdella kolmanneksella potilaista, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus kohosi, pitoisuus laski uudelleen alle 33 % lähtötasoa korkeamman tason ilman annoksen muuttamista. Viimeisellä kolmanneksella seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu ei aina vastannut annoksen pienentämiseen tai annon keskeyttämiseen. Joissakin tapauksissa annoksen pienentämisen jälkeen nähtiin vain seerumin kreatiniinipitoisuuden stabiloituminen. Deferasiroksin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu akuutteja munuaisten vajaatoimintatapauksia (ks. kohta 4.8). Markkinoille tulon jälkeen joissakin tapauksissa munuaistoiminnan huononeminen on johtanut munuaisten vajaatoimintaan vaatien tilapäisen tai jatkuvan dialyysin.

Seerumin kreatiniinin kohoamisen syitä ei ole toistaiseksi määritetty. Siksi erityistä huomiota tulee kiinnittää seerumin kreatiniinin seurantaan potilailla, jotka saavat samanaikaisesti munuaisten toimintaa heikentäviä lääkevalmisteita ja potilailla, jotka saavat suuria deferasiroksiannoksia ja/tai harvakseltaan verensiirtoja (< 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa tai < 2 yksikköä kuukaudessa aikuisille). Vaikka munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten ei havaittu lisääntyneen, kun EXJADE dispergoituvien tablettien annos suurennettiin kliinisissä tutkimuksissa annosta 30 mg/kg suuremmaksi, munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten riskin suurenemista ei voida sulkea pois rakeiden yli 21 mg/kg annosten käytön yhteydessä.

Seerumin kreatiniinin määrittäminen suositellaan tehtäväksi kahdesti ennen hoidon aloittamista. **Seerumin kreatiniinia, kreatiniinipuhdistumaa** (arvioituna Cockcroft–Gaultin tai MDRD-kaavan avulla aikuisilla ja Schvartzin kaavan avulla lapsilla) ja/tai plasman kystatiini C pitoisuuksia **tulee seurata ennen hoidon aloittamista, viikoittain ensimmäisen kuukauden aikana EXJADE-hoidon aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen (mukaan lukien lääkemuodon vaihtaminen) ja sen jälkeen kerran kuukaudessa.** Komplikaatioiden riski voi olla tavallista suurempi, jos potilaalla on entuudestaan munuaissairauksia tai hän saa munuaistoimintaa lamaavia lääkkeitä. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava, jos potilaalle kehittyy ripulia tai oksentelua.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tapauksia, joissa deferasiroksihoitoon yhteydessä on ilmennyt metabolista asidoosia. Suurimmassa osassa näistä tapauksista potilaalla oli munuaisten vajaatoiminta, munuaistubulusten sairaus (Fanconin oireyhtymä), ripuli tai jokin tila, jonka tunnettuna komplikaationa esiintyy happo-emästasapainon häiriöitä. Happo-emästasapainoa on seurattava näissä potilasryhmissä kliinisen tilanteen vaatimalla tavalla. EXJADE-hoidon keskeyttämistä on harkittava potilailla, joille kehittyy metabolinen asidoosi.

Markkinoille tulon jälkeen deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu vaikeita munuaistubulustautitapauksia (kuten Fanconin oireyhtymää) ja munuaisten vajaatoimintaa, joihin on liittynyt tajunnan muutoksia hyperammonemiaan liittyvän enkefalopatian yhteydessä. Tapauksia on ilmoitettu enimmäkseen lapsilla. On suositeltavaa ottaa huomioon hyperammonemiaan liittyvä enkefalopatia ja mitata ammoniakkipitoisuudet, jos potilaalle kehittyy selittämättömiä psyykkisen tilan muutoksia EXJADE-hoidon aikana.

Taulukko 3 Annoksen säätäminen ja hoidon keskeytys munuaistoiminnan muutosten vuoksi

	Seerumin kreatiniini		Kreatiniinipuhdistuma
Ennen hoidon aloitusta	Kahdesti (2 x)	ja	Kerran (1 x)
Hoito vasta-aiheinen			< 60 ml/min
Seuranta			
- Ensimmäinen kuukausi hoidon aloittamisesta tai annoksen muuttamisesta (mukaan lukien lääkemuodon vaihtaminen)	Viikoittain	ja	Viikoittain
- Tämän jälkeen	Kuukausittain	ja	Kuukausittain
Vuorokausiannosta on pienennettävä 7 mg/kg/vrk (lääkemuoto rakeet), jos seuraavat munuaisparametrit todetaan kahden peräkkäisen käynnin yhteydessä, eikä arvojen taustalla ole muita syitä			
Aikuiset potilaat	> 33 % korkeampi kuin ennen hoidon aloittamista todettu keskiarvo	ja	Laskee < LLN-arvon* (< 90 ml/min)
Pediatriset potilaat	> potilaan iänmukaisen ULN-arvon**	ja/tai	Laskee < LLN-arvon* (< 90 ml/min)
Annoksen pienentämisen jälkeen hoito on keskeytettävä, jos			
Aikuiset ja pediatriset potilaat	Pysyy > 33 % korkeampana kuin ennen hoidon aloittamista todetun keskiarvon	ja/tai	Laskee < LLN-arvon* (< 90 ml/min)
*LLN: viitealueen alaraja **ULN: viitealueen yläraja			

Hoito voidaan aloittaa uudestaan riippuen potilaan yksilöllisestä kliinisestä tilanteesta.

Annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä voidaan harkita myös, jos todetaan muutoksia munuaistubulusten toimintaa kuvaavien merkkiaineiden pitoisuuksissa ja/tai jos annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen on kliinisesti perusteltua:

- Proteinuria (koe suoritettava ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen kuukausittain)
 - Glukosuria ei-diabeetikoilla ja alhainen seerumin kalium-, fosfaatti-, magnesium- tai uraattitaso sekä fosfaatin ja aminohappojen erittyminen virtsaan (seurataan tarpeen mukaan).
- Munuaisten tubulopatiaa on raportoitu pääasiassa beetatalassemiaa sairastavilla, EXJADE-hoitoa saavilla lapsilla ja nuorilla.

Potilaat on ohjattava nefrologin vastaanotolle, ja tarkempien lisätutkimusten (kuten munuaisbiopsian) suorittamista voidaan harkita, jos potilaalla annoksen pienentämisestä tai hoidon keskeyttämisestä huolimatta ilmenee:

- seerumin kreatiniinin pysymistä merkitsevästi koholla ja
- jatkuva poikkeavuus jonkin toisen munuaismarkkerin osalta (esim. proteinuria, Fanconin oireyhtymä).

Maksan toiminta

Deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla on havaittu maksa-arvojen nousua. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu maksan vajaatoimintaa, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Vaikeita tapauksia, joihin liittyy tajunnan muutoksia hyperammonemiaan liittyvän enkefalopatian yhteydessä, saattaa esiintyä deferasiroksihoitoa saavilla potilailla, etenkin lapsilla. On suositeltavaa ottaa huomioon hyperammonemiaan liittyvä enkefalopatia ja mitata ammoniakkipitoisuudet, jos potilaalle kehittyy selittämättömiä psyykkisen tilan muutoksia Exjade-hoidon aikana. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava, jos potilaalla ilmenee volyymivajetta aiheuttavia tapahtumia (kuten ripulia tai oksentelua). Tämä koskee etenkin lapsia, joiden tila on akuutti. Useimmissa maksan vajaatoimintatapauksissa näillä potilailla oli huomattavia samanaikaisia sairauksia, krooniset maksasairaudet (mukaan lukien kirroosi ja C-hepatiitti) sekä monielinvaurio mukaan lukien. Mahdollisuutta, että deferasiroksi on vaikuttanut tilanteeseen tai pahentanut sitä, ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.8).

On suositeltavaa, että seerumin transaminaasi-, bilirubiini- ja alkaliset fosfataasi-arvot tarkistetaan ennen hoidon aloittamista, 2 viikon välein ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja kerran kuukaudessa tämän jälkeen. Jos seerumin transaminaasipitoisuudet kohoavat jatkuvasti ja progressiivisesti eikä tälle löydy muuta syytä, EXJADE-hoito tulee keskeyttää. Kun maksan toimintakokeissa havaittujen poikkeavuuksien syy on selvitetty tai arvot ovat palautuneet normaaleiksi, voidaan harkita hoidon varovaista aloittamista uudelleen pienemmillä annoksilla, minkä jälkeen annosta suurennetaan vähitellen.

EXJADE-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh – luokka C) (ks. kohta 5.2).

Taulukko 4 Turvallisuusseurantasuosituksen yhteenveto

Tutkimus	Tiheys
Seerumin kreatiniini	Kahdesti ennen hoitoa. Viikoittain ensimmäisen kuukauden aikana hoidon aloittamisen tai annosmuutoksen (mukaan lukien lääkemudon vaihtaminen) jälkeen. Tämän jälkeen kerran kuukaudessa.
Kreatiniinipuhdistuma ja/tai plasman kystatiini C	Ennen hoitoa. Viikoittain ensimmäisen kuukauden aikana hoidon aloittamisen tai annosmuutoksen (mukaan lukien lääkemudon vaihtaminen) jälkeen. Tämän jälkeen kerran kuukaudessa.
Proteinuria	Ennen hoitoa. Tämän jälkeen kerran kuukaudessa
Munuaistubulustoiminnan muut merkkiaineet (kuten glukosuria diabetesta sairastamattomilla ja alhaiset seerumin kalium-, fosfaatti-, magnesium- tai uraattitasot, fosfaturia, aminoasiduria)	Tarvittaessa.
Seerumin transaminaasit, bilirubiini, alkalinen fosfataasi	Ennen hoitoa. Joka toinen viikko ensimmäisen hoitokuukauden ajan. Tämän jälkeen kerran kuukaudessa.
Kuulo- ja silmätutkimukset	Ennen hoitoa. Tämän jälkeen vuosittain.
Paino, pituus ja sukupuolinen kehitys	Ennen hoitoa. Lapsipotilaiden kohdalla vuosittain.

EXJADE-hoidon hyöty voi olla rajallinen ja riskejä pienempi potilailla, joiden elinajanodote on lyhyt (esim. korkean riskin myelodysplastiset syndroomat), erityisesti kun liitännäissairaudet voivat lisätä haittavaikutusten riskiä. Tämän vuoksi EXJADE-hoitoa ei suositella näille potilaille.

Iäkkäiden potilaiden hoidossa on oltava varovainen, koska heillä haittavaikutusten (erityisesti ripulin) ilmaantuvuus on suurempi.

Tiedot verensiirroista riippumatonta talasemiaa sairastavista lapsipotilaista ovat hyvin rajalliset (ks. kohta 5.1). Tästä johtuen EXJADE-hoitoa tulee seurata tarkoin haittavaikutusten havaitsemiseksi ja rautakuorman seuraamiseksi lapsipotilailla. Lisäksi ennen EXJADE-hoidon aloittamista lapsilla, joilla on verensiirroista riippumaton talasemia ja joiden rautakuorma on erityisen suuri, tulee ottaa huomioon, että pitkäaikaisen altistuksen seurauksia näillä potilailla ei tällä hetkellä tunneta.

Ruoansulatuskanavaan liittyvät häiriöt

Deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla, myös lapsilla ja nuorilla, on ilmoitettu yläruoansulatuskanavan haavaumia ja verenvuotoja. Joillakin potilailla on havaittu useita haavaumia (ks. kohta 4.8). Myös tapauksia, joissa haavaumiin on komplikaationa liittynyt ruoansulatuskanavan perforaatio, on raportoitu. Lisäksi etenkin iäkkäillä potilailla, joilla on ollut pahanlaatuinen verisairaus ja/tai alhainen trombosyyttimäärä, on raportoitu kuolemaan johtaneita ruoansulatuskanavan verenvuotoja. Lääkärin ja potilaiden tulee pitää ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuotojen mahdollisuus mielessä EXJADE-hoidon aikana ja seurata tilannetta niiden oireiden ja löydösten varalta. Jos potilaalle kehittyy ruoansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, EXJADE-hoito tulee keskeyttää ja hänelle

tulee järjestää nopeasti lisäarviointeja ja hoitoa. Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, jotka käyttävät EXJADE-valmistetta samanaikaisesti valmisteiden kanssa, joiden tiedetään mahdollisesti aiheuttavan haavaumia, kuten NSAID-lääkkeet, kortikosteroidit, tai peroraaliset bisfosfonaatit, antikoagulanttihoitoa saavilla potilailla sekä potilailla, joiden trombosyyttimäärä on alle 50 000/mm³ (50 x 10⁹/l) (ks. kohta 4.5).

Iho-oireet

EXJADE-hoidon aikana voi esiintyä ihottumaa. Ihottumat häviävät useimmiten itsestään. Jos hoidon keskeyttäminen on tarpeen, hoito voidaan aloittaa ihottuman hävittyä uudelleen pienemmillä annoksilla, minkä jälkeen annosta vähitellen suurennetaan. Vaikeissa tapauksissa potilaalle voidaan antaa hoidon uudelleenaloittamisen yhteydessä lyhyen aikaa steroideja suun kautta. Vaikeita ihohaittoja, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja lääkereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS), on ilmoitettu. Nämä ihohaitat voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan. Jos jotakin vaikeaa ihohaittaa epäillään, EXJADE-hoito on lopetettava heti eikä sitä saa aloittaa uudelleen. Lääkettä määrättäessä potilaille on kerrottava vaikeiden ihohaittojen oireista ja löydöksistä, ja heitä on seurattava tarkoin.

Yliherkkyyssreaktiot

Deferasiroksihoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu vakavia yliherkkyyssreaktioita (kuten anafylaksiaa ja angioedeemaa), ja reaktio on valtaosassa tapauksista alkanut ensimmäisen hoitokuukauden aikana (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy vaikea yliherkkyyssreaktio, EXJADE-hoito tulee lopettaa ja aloittaa asianmukaiset lääketieteelliset hoitotoimet. Anafylaktisen sokin riskin vuoksi deferasiroksihoitoa ei pidä aloittaa uudestaan potilaille, joille on kehittynyt yliherkkyyssreaktio (ks. kohta 4.3).

Näkö ja kuulo

Kuulohäiriöitä (kuulon heikkenemistä) ja näköhäiriöitä (mykiönsamentumat) on raportoitu (ks. kohta 4.8). Potilaan kuulon ja näön tutkimusta (myös silmänpohjan tähyystys) suositellaan ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin tämän jälkeen (12 kuukauden välein). Jos häiriöitä havaitaan hoidon aikana, voidaan harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä.

Veren häiriöt

Deferasiroksihoitoa saavilla potilailla on markkinoille tulon jälkeen raportoitu leukopenia-, trombosytopenia- tai pansytopenia-tapauksia (tai näiden sytopenioiden pahenemista) ja anemian pahenemista. Useimmilla potilailla oli aikaisempia hematologisia sairauksia, jotka usein liittyvät luuytimen vajaatoimintaan. Myötävaikuttavaa tai pahentavaa osaa ei kuitenkaan voida sulkea pois. Hoidon keskeyttämistä tulee harkita potilaille, joille kehittyy selittämätön sytopenia.

Muuta huomioitavaa

Seerumin ferritiinipitoisuuden seuranta kerran kuukaudessa suositellaan potilaan hoitovasteen arvioimiseksi ja liiallisen kelaation välttämiseksi (ks. kohta 4.2). Annoksen pienentäminen tai munuais- ja maksatoiminnan sekä seerumin ferritiinipitoisuuksien tarkempi seuranta on suositeltavaa, kun hoidossa käytetään suuria annoksia ja kun seerumin ferritiinipitoisuudet ovat lähes tavoitealueella. Jos seerumin ferritiinipitoisuus laskee toistuvasti alle arvon 500 mikrog/l (verensiirroista johtuvassa raudan liikavarastoitumisessa) tai alle 300 mikrog/l (verensiirroista riippumattomassa talassemiaassa), on harkittava hoidon keskeyttämistä.

Seerumin kreatiniinipitoisuus, seerumin ferritiinipitoisuus ja seerumin transaminaasiarvot tulee kirjata ja arvioida säännöllisin väliajoin muutossuuntauksien havaitsemiseksi.

Enintään viiden vuoden ajan annettu deferasiroksihoito ei vaikuttanut lapsipotilaiden kasvuun eikä sukupuoliseen kehitykseen kahdessa kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 4.8). Hoidettaessa lapsipotilaita, joilla on verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista, tulee potilaiden painoa, pituutta ja sukupuolista kehitystä kuitenkin seurata yleisluontoisena varotoimena ennen hoidon aloittamista sekä säännöllisin väliajoin (12 kuukauden välein).

Vaikean raudan liikavarastoitumisen tiedetään voivan aiheuttaa sydämen toimintahäiriöitä. Pitkäaikaisen EXJADE-hoidon aikana sydämen toimintaa tulee seurata potilailla, joilla raudan liikavarastoituminen on vaikea.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annospussi eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Deferasiroksihoidon ja muiden raudan kelaatiohoitojen yhteiskäytön turvallisuutta ei ole osoitettu. Siksi sitä ei saa yhdistää muihin raudan kelaatiohoitoihin (ks. kohta 4.3).

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Deferasiroksin farmakokinetiikka ei muuttunut kliinisesti merkittävästi, kun EXJADE rakeet annettiin ruoan kanssa. Runsasrasvainen ateria ei vaikuttanut merkittävästi deferasiroksin farmakokinetiikkaan (imeytyminen lisääntyi eli AUC suureni 18–19 %; C_{max} ei muuttunut). On silti suositeltavaa, että deferasiroksirakeet otetaan joko kevyen aterian yhteydessä tai ilman ateriaa (ks. kohta 5.2).

Aineet, jotka saattavat vähentää systeemistä altistusta EXJADE-valmisteelle

Deferasiroksin metabolia on riippuvainen UGT (UDP-glukuronyylitransferaasi) -entsyymeistä. Tutkimuksessa, jossa annettiin terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti deferasiroksia (30 mg/kg kerta-annoksena dispergoituvien tablettien muodossa) ja voimakkaasti UGT-entsyymejä indusoivaa lääkeainetta rifampisiiniä (600 mg/päivässä toistuvasti), tämä johti deferasiroksin altistuksen vähenemiseen 44 % (90 % luottamusväli: 37 % - 51 %). Siksi samanaikainen käyttö UGT-entsyymejä voimakkaasti indusoivien lääkeaineiden kanssa (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali tai ritonaviiri) saattaa johtaa EXJADE-valmisteen tehon vähenemiseen. Potilaiden seerumin ferritiinipitoisuutta tulee seurata yhteiskäytön aikana ja sen jälkeen, ja EXJADE-annosta tulee muuttaa tarvittaessa.

Kolestyramiini pienensi deferasiroksialtistusta merkittävästi mekanistisessa tutkimuksessa, jossa selvitettiin enterohepaattisen kierron määrää (ks. kohta 5.2).

Yhteisvaikutukset midatsolaamin ja muiden CYP3A4:n kautta metaboloituvien aineiden kanssa

Tutkimuksessa, jossa annettiin terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti deferasiroksia dispergoituvina tabletteina ja midatsolaamia (CYP3A4 koesubstraatti), tämä johti midatsolaamin altistuksen vähenemiseen 17 % (90 % luottamusväli: 8 % - 26 %). Kliinisessä tilanteessa tämä vaikutus saattaa korostua. Mahdollisen tehon vähenemisen takia pitäisi noudattaa varovaisuutta, kun deferasiroksi yhdistetään aineisiin, jotka metaboloituvat CYP3A4 kautta (esim. siklosporiini, simvastatiini, hormoniehkäisyvalmisteet, bepridiili, ergotamiini).

Yhteisvaikutukset repaglinidin ja muiden CYP2C8:n kautta metaboloituvien aineiden kanssa

Tutkimuksessa, jossa annettiin terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti deferasiroksia, CYP2C8-inhibiittori (30 mg/kg päivittäin, dispergoituvien tablettien muodossa) repaglinidin kanssa, CYP2C8-substraatti, annettuna 0,5 mg kerta-annoksena, suureni repaglinidin kokonaisaltistuminen (AUC) noin 2,3 kertaiseksi (90 % luottamusväli: [2,03-2,63]) ja C_{max} noin 1,6 kertaiseksi (90 % luottamusväli: [1,42-1,84]). Koska interaktio ei ole vahvistettu 0,5 mg repaglinidia suuremmilla annoksilla, yhteiskäyttöä deferasiroksin ja repaglinidin kanssa tulee välttää. Jos yhteiskäyttö vaikuttaisi tarpeelliselta, tulee suorittaa huolellista kliinistä ja verensokeriarvojen seurantaa (ks. kohta 4.4). Yhteisvaikutusta deferasiroksin ja muiden CYP2C8-substraattien kuten paklitakselin kesken ei voida sulkea pois.

Yhteisvaikutukset teofylliinin ja muiden CYP1A2:n kautta metaboloituvien aineiden kanssa

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä suoritetussa tutkimuksessa CYP1A2:n estäjä deferasiroksin (toistuvat, 30 mg/kg/vrk suuruiset annokset dispergoituvien tablettien muodossa) ja CYP1A2:n substraattina toimivan teofylliinin (120 mg:n kerta-annos) samanaikainen anto johti teofylliinin

AUC:n suurenemiseen 84 %:lla (90 %:n luottamusväli: 73 % - 95 %). Kerta-annoksen $C_{\max}$ -arvo ei muuttunut, mutta jatkuvan annostelun yhteydessä teofylliinin $C_{\max}$ -arvon oletetaan suurenevan. Tämän vuoksi deferasiroksin ja teofylliinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos deferasiroksia ja teofylliiniä käytetään samanaikaisesti, on harkittava teofylliinipitoisuuksien seurantaa ja teofylliiniannoksen pienentämistä. Yhteisvaikutuksia deferasiroksin ja muiden CYP1A2:n substraattien välillä ei voida poissulkea. Aineita, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP1A2:n kautta ja joilla on kapea terapeuttinen indeksi (esim. klotsapiini, titsanidiini), koskevat samat suositukset kuin teofylliiniä.

Muuta tietoa

Deferasiroksin ja alumiinia sisältävien antasidien samanaikaista käyttöä koskevia tutkimuksia ei ole tehty. Deferasiroksilla on pienempi affiniteetti alumiiniin kuin rautaan, mutta on kuitenkin suositeltavaa, että deferasiroksirakeita ei oteta yhdessä alumiinia sisältävien antasidien kanssa.

Maha-suolikanavan haavaumia mahdollisesti aiheuttavien lääkkeiden, kuten NSAID-valmisteiden (asetyylisalisyylihappo korkeina annoksina), kortikosteroidien tai oraalisten bisfosfonaattien, samanaikainen anto deferasiroksivalmisteen kanssa saattaa lisätä ruoansulatuskanavaan kohdistuvaa toksisuutta (ks. kohta 4.4). Deferasiroksivalmisteen yhteiskäyttö antikoagulanttien kanssa saattaa myöskin lisätä ruoansulatuskanavan verenvuotoriskiä. Tiivis kliininen seuranta on välttämätöntä, kun deferasiroksia käytetään yhdessä näiden valmisteiden kanssa.

Deferasiroksin ja busulfaanin samanaikainen anto johti busulfaanialtistuksen (AUC) suurenemiseen, mutta yhteisvaikutuksen mekanismia ei toistaiseksi tunneta. Jos mahdollista, busulfaanin koeannoksen farmakokinetiikka (AUC, puhdistuma) on arvioitava, jotta annosta voidaan muuttaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Deferasiroksin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta emolle toksisten annosten käytön yhteydessä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Varotoimenä suositellaan, ettei EXJADE-valmistetta käytetä raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

EXJADE voi huonontaa hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. Kohta 4.5). Hedelmällisessä iässä olevien naisten suositellaan käyttävän ei-hormonaalista ehkäisyvaihtoehtoa tai lisäehkäisyä EXJADE-hoidon aikana.

Imetys

Eläinkokeissa deferasiroksin todettiin erittyvän maitoon nopeasti ja suuressa määrin. Sen ei havaittu vaikuttavan jälkeläisiin. Ei tiedetä, erittykö deferasiroksi rintamaitoon ihmisellä. Imetystä ei suositella EXJADE-hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ihmisellä ei ole tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallista vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

EXJADE-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Harvinaisena haittavaikutuksena voi esiintyä huimausta. Tällöin potilaiden tulee noudattaa varovaisuutta ajaessaan tai käyttäessään koneita (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimpiä pitkäaikaisen hoidon aikana ilmoitettuja haittavaikutuksia dispergoituvilla deferasiroksitableteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla ja lapsipotilailla ovat ruoansulatuskanavan häiriöt (lähinnä pahoinvointi, oksentelu, ripuli tai vatsakipu) ja ihottuma. Ripulia on ilmoitettu yleisemmin 2-5-vuotiailla lapsipotilailla ja vanhuksilla. Reaktiot riippuvat annoksesta ja ovat useimmiten lieviä tai keskivaikeita. Ne ovat yleensä ohimeneviä ja häviävät useimmiten itsestään, vaikka hoitoa jatketaan.

Kliinisissä tutkimuksissa annoksesta riippuvaista seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua todettiin noin 36 %:lla potilaista, joskin pitoisuudet pysyivät useimmilla potilailla normaaliarvojen rajoissa. Keskimääräisen kreatiniinipuhdistuman laskua on todettu ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä pediatriassa että aikuisilla beetatalassemiapotilailla, joilla on raudan liikavarastoitumista, mutta on olemassa näyttöä siitä, ettei puhdistuma enää laske enempää seuraavien hoitovuosien aikana. Maksan transaminaasiarvojen nousua on raportoitu. Munuaisten ja maksan toiminta-arvojen suunnitelmallista turvallisuusseurantaa suositellaan. Kuuloon (kuulon heikkeneminen) tai näköön (mykiöiden samentumat) liittyviä häiriöitä esiintyy melko harvoin, ja näiden aistien toiminnan vuosittaista tarkastusta suositellaan myös (ks. Kohta 4.4).

EXJADE-valmistetta käytettäessä on ilmoitettu vaikeita ihohaittoja, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja lääkereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS) (ks. kohta 4.4).

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on luokiteltu alla seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5

Veri ja imukudos	
Tuntematon:	Pansytopenia ¹ , trombositopenia ¹ , anemian paheneminen ¹ , neutropenia ¹
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon:	Yliherkkyysoireyhtymät (mm. anafylaktiset reaktiot ja angioedeema) ¹
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Tuntematon:	Metabolinen asidoosi ¹
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinainen:	Ahdistuneisuus, unihäiriöt
Hermosto	
Yleinen:	Päänsärky
Melko harvinainen:	Huimaus
Silmät	
Melko harvinainen:	Kaihi, makulopatia
Harvinainen:	Optikusneuriitti
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen:	Kuurous
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen:	Kipu kurkunpäässä

Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	Ripuli, ummetus, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, vatsan turvotus, ruoansulatushäiriöt
Melko harvinainen:	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, mahahaava (joita saattaa olla useita), pohjukaissuolihaava, mahakatarri
Harvinainen:	Ruokatorven tulehdus
Tuntematon:	Ruoansulatuskanavan perforaatio ¹ , akuutti haimatulehdus ¹
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Transaminaasiarvojen nousu
Melko harvinainen:	Maksatulehdus, sappikivitauti
Tuntematon:	Maksan vajaatoiminta ^{1,2}
Iho ja ihonalainen kudokset	
Yleinen:	Ihottuma, kutina
Melko harvinainen:	Pigmenttihäiriöt
Harvinainen:	Lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)
Tuntematon:	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ¹ , yliherkkyyssvaskuliitti ¹ , nokkosihottuma ¹ , erythema multiforme ¹ , alopesia ¹ , toksinen epidermaalinen nekrolyysi ¹
Munuaiset ja virtsatiet	
Hyvin yleinen:	Kohonneet veren kreatiniiniarvot
Yleinen:	Proteinuria
Melko harvinainen:	Munuaistiehyiden toimintahäiriö ² (hankinnainen Fanconin oireyhtymä), glukosuria
Tuntematon:	Akuutti munuaisten vajaatoiminta ^{1,2} , tubulointerstitiaalinen nefriitti ¹ , munuaiskivitauti ¹ , munuaistubulusten nekroosi ¹
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen:	Kuume, turvotus, väsymys

¹ Valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset. Tiedot on saatu spontaaneista ilmoituksista, joista ei aina voida päätellä luotettavasti haittatapahtuman esiintymistiheyttä tai sen syy-yhteyttä lääkevalmistealtistukseen.

² Vaikeita tapauksia, joihin on liittynyt tajunnan muutoksia hyperammonemiaan liittyvän enkefalopatian yhteydessä, on ilmoitettu.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sappikiviä ja niihin liittyviä sappihäiriöitä ilmoitettiin noin 2 %:lla potilaista. Maksan kohonneita transaminaasiarvoja raportoitiin haittavaikutuksena 2 %:lla potilaista. Hepatiittiin viittaava transaminaasiarvojen kohoaminen yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruiseksi oli melko harvinaista (0,3 %). Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla raportoitu maksan vajaatoimintaa, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.4). Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tapauksia, joissa on ilmennyt metabolista asidoosia. Suurimassa osassa näistä tapauksista potilaalla oli munuaisten vajaatoiminta, munuaistubulusten sairaus (Fanconin oireyhtymä) tai ripuli tai jokin tila, jonka tunnettuna komplikaationa esiintyy happo-emästasapainon häiriöitä (ks. kohta 4.4). Vakavia akuutteja haimatulehdustapauksia havaittiin ilman todennettua sappiteiden perussairautta. Kuten muidenkin raudan kelaatiohoitojen yhteydessä, deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla on todettu melko harvinaisena haittavaikutuksena kuulon heikkenemistä korkeataajuisella äänialueella ja mykiön samentumia (kaihin varhaisvaihe) (ks. kohta 4.4).

Kreatiniinipuhdistuma verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen yhteydessä

Retrospektiivisessä meta-analyysissä, jossa oli mukana 2 102 aikuista ja pediatriasta dispersoituvilla deferasiroksitableteilla hoidettua beetatalassemiaapotilasta, joilla oli verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista, todettiin kreatiniinipuhdistuman heikentyneen ensimmäisen hoitovuoden aikana keskimäärin 13,2 % aikuisilla (95 % luottamusväli: -14,4 % - -12,1 %; n = 935) ja 9,9 % pediatriasilla (95 % luottamusväli: -11,1 % - -8,6 %; n = 1 142) potilailla. Tutkimuksista kaksi oli satunnaistettuja ja neljä avoimia. Tutkimukset kestivät enintään 5 vuotta. Kreatiniinipuhdistuma ei enää laskenut em. enempää niillä 250 potilaalla, joita seurattiin aina 5 vuoteen asti.

Kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on verensiirroista riippumaton talasemia

Vuoden kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui potilaita, joilla oli verensiirroista riippumaton talasemia ja raudan liikavarastoitumista (annostus 10 mg/kg/vrk dispergoituvien tablettien muodossa), yleisimmät tutkimuslääkkeeseen liittyvät haittatapahtumat olivat ripuli (9,1 %), ihottuma (9,1 %) ja pahoinvointi (7,3 %). Poikkeavia seerumin kreatiniiniarvoja raportoitiin 5,5 %:lla potilaista ja poikkeavaa kreatiniinipuhdistumaa 1,8 %:lla. Maksan transaminaasiarvojen nousua yli kaksinkertaisiksi suhteessa lähtötasoon tai viisinkertaisiksi suhteessa normaaliarvojen ylärajaan raportoitiin 1,8 %:lla potilaista.

Pediatriset potilaat

Enintään viiden vuoden ajan annettu deferasiroksihoito ei vaikuttanut lapsipotilaiden kasvuun eikä sukupuoliseen kehitykseen kahdessa kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 4.4).

Ripulia on ilmoitettu useammin 2-5-vuotiailla lapsipotilailla kuin vanhemmilla potilailla.

Renaalista tubulopatiaa on ilmoitettu pääasiassa lapsilla ja nuorilla, jotka ovat saaneet deferasiroksia beetatalasemian hoitoon. Markkinoille tulon jälkeisissä raporteissa suuri osuus metabolisista asidoositapauksista ilmeni lapsilla Fanconin oireyhtymän yhteydessä.

Akuuttia pankreatiittia on raportoitu, varsinkin lapsilla ja nuorilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Akuutin yliannostuksen varhaisia merkkejä ovat ruoansulatuskanavan vaikutukset, kuten vatsakipu, ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Maksa- ja munuaishäiriöitä on ilmoitettu, mm. maksaentsyymi- ja kreatiniiniarvojen suurenemista. Arvot korjautuivat hoidon päätyttyä. Virheellisesti annettu 90 mg/kg kerta-annos johti Fanconin oireyhtymään, joka korjautui hoidon jälkeen.

Deferasiroksille ei ole spesifistä vastalääkettä. Tavanomaiset yliannostuksen hoitotoimenpiteet sekä oireenmukainen hoito saattavat olla aiheellisia lääketieteellisen tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rautaa kelatoivat lääkeaineet, ATC-koodi: V03AC03

Vaikutusmekanismi

Deferasiroksi on suun kautta annettaessa aktiivinen kelatoiva lääkeaine, joka on hyvin selektiivinen raudan suhteen (III). Se on kolmihampainen ligandi, joka sitoo rautaa voimakkaalla affiniteetilla suhteessa 2:1. Deferasiroksi edistää raudan erittymistä elimistöstä pääasiassa ulosteen mukana. Deferasiroksin affiniteetti sinkkiin ja kupariin on vähäinen, eikä se aiheuta näiden metallien pitoisuuksien pitkäaikaista alenemista seerumissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tutkimuksessa, jossa arvioitiin rautatasapainoa ja -aineenvaihduntaa talasemiapotilailla, joilla oli raudan liikavarastoitumista, 10 mg/kg/vrk annos deferasiroksia (dispergoituvien tablettien muodossa) aiheutti keskimäärin 0,119 mg Fe nettoerityksen painokiloa kohti vuorokaudessa. Annoksella 20 mg/kg/vrk (dispergoituvien tablettien muodossa) raudan keskimääräinen nettoeritys vuorokaudessa

oli 0,329 mg/kg ja annoksella 40 mg/kg/vrk (dispergoituvien tablettien muodossa) 0,445 mg/kg.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinistä tehoa koskevat tutkimukset on suoritettu EXJADE dispergoituvilla tableteilla (alla 'deferasiroksi'). Deferasiroksia sisältävien rakeiden annos on 34 % deferasiroksia sisältävien dispergoituvien tablettien annosta pienempi, pyöristettynä lähimpään kokonaiseen tablettiin (ks. kohta 5.2).

Deferasiroksia on tutkittu 411 aikuisella (ikä ≥ 16 vuotta) ja 292 lapsipotilaalla (ikä 2 – < 16 vuotta), joilla oli verensiirroista johtuva krooninen raudan liikavarastoituminen. Lapsipotilaista 52 oli 2-5-vuotiaita. Verensiirtoja vaativina perussairauksina olivat beetatalassemia, sirppisoluanemia ja muut synnynnäiset ja hankinnaiset anemiat (myelodysplastiset oireyhtymät [MDS], Diamond–Blackfan-oireyhtymä, aplastinen anemia ja muut hyvin harvinaiset anemiat).

Kun useasti verensiirtoja saavia aikuisia ja lapsipotilaita, joilla oli beetatalassemia, hoidettiin vuoden ajan deferasiroksia sisältävillä dispergoituvilla tableteilla vuorokausiannoksilla 20 ja 30 mg/kg, elimistön kokonaisrautamäärää kuvaavat indikaattorit pienenevät. Maksan rautapitoisuus pieneni keskimäärin noin -0,4 mg Fe maksagrammaa kohti annoksella 20 mg/kg/vrk ja -8,9 mg Fe maksagrammaa kohti annoksella 30 mg/kg/vrk (koepalan kuivapaino), ja seerumin ferritiinipitoisuus pieneni keskimäärin noin -36 mikrog/l annoksella 20 mg/kg/vrk ja noin -926 mikrog/l annoksella 30 mg/kg/vrk. Annoksella 20 mg/kg/vrk raudan erityksen ja saannin suhde oli 1,02 eli raudan nettomäärä pysyi tasapainossa. Annoksella 30 mg/kg/vrk vastaava suhde oli 1,67 eli raudan nettomäärä pieneni. Deferasiroksi vaikutti samalla tavalla myös muita anemioita sairastaviin potilaisiin, joilla oli raudan liikavarastoitumista. Kun potilaat saivat 10 mg/kg/vrk (dispergoituvien tablettien muodossa) valmistetta päivässä yhden vuoden ajan, maksan rauta-arvot ja seerumin ferritiinipitoisuudet pysyivät samoina. Annos piti elimistön nettorautamäärän tasapainossa potilailla, jotka saivat verensiirtoja melko harvoin tai joille tehtiin verenvaihtoja. Maksan rautapitoisuudessa tapahtuvat muutokset heijastuivat kerran kuukaudessa seuranta varten mitattavaan seerumin ferritiiniarvoon, mikä osoitti, että hoitovastetta voidaan seurata tarkkailemalla seerumin ferritiinipitoisuuden muutoksia. Rajalliset kliiniset tiedot (29 potilasta, joiden sydämen toiminta oli lähtötilanteessa normaali) magneettikuvauksista viittaavat siihen, että deferasiroksihoito annoksilla 10-30 mg/kg/vrk yhden vuoden ajan (dispergoituvien tablettien muodossa) voi myös vähentää sydämen rautapitoisuutta (MRI T2* nousi keskimäärin 18,3 millisekunnista 23,0 millisekuntiin).

Vertailevan avaintutkimuksen, johon osallistui 586 verensiirroista johtuvasta raudan liikavarastoitumisesta kärsivää beetatalasemiapotilasta, pääanalyysi ei osoittanut, että deferasiroksi dispergoituvien tablettien muodossa olisi ollut yhdenvertainen (non-inferior) deferoksamiinin kanssa koko potilaspopulaatiossa. Tämän tutkimuksen jatkoanalyysin perusteella vaikutti siltä, että yhdenvertaisuuden kriteerit täyttyivät alaryhmässä, jonka potilaiden maksan sisältämä rautapitoisuus oli ≥ 7 mg Fe kuivapainogrammaa kohti ja jonka potilaita hoidettiin joko deferasiroksia sisältävillä dispergoituvilla tableteilla (20 ja 30 mg/kg) tai deferoksamiinilla (35 – ≥ 50 mg/kg). Yhdenvertaisuutta ei kuitenkaan osoitettu potilasryhmässä, jonka potilaiden maksan sisältämä rautapitoisuus oli < 7 mg Fe kuivapainogrammaa kohti ja jonka potilaita hoidettiin joko deferasiroksia sisältävillä dispergoituvilla tableteilla (5 ja 10 mg/kg) tai deferoksamiinilla (20-35 mg/kg), sillä näiden kahden kelaatiohoidon annokset eivät olleet samanarvoiset. Annosten epätasapaino johtui siitä, että deferoksamiinia saaneet potilaat saivat jatkaa ennen tutkimusta käyttämänsä annoksen ottamista silloinkin, kun se oli tutkimussuunnitelmassa määriteltyä annosta suurempi. Tähän avaintutkimukseen osallistui 56 alle 6-vuotiaasta potilasta, joista 28 sai deferasiroksia dispergoituvien tablettien muodossa.

Prekliinisten ja kliinisten tutkimusten perusteella vaikutti siltä, että deferasiroksia sisältävät dispergoituvat tabletit saattavat vaikuttaa yhtä tehokkaasti kuin deferoksamiini, kun sitä käytetään annossuhteessa 2:1 (ts. yksi deferasiroksia sisältävä dispergoituvien tablettien annos on numeerisesti puolet deferoksamiiniannoksesta). Deferasiroksirakeiden osalta annossuhdetta 3:1 voidaan harkita (eli yksi annos deferasiroksia rakeiden muodossa on numeerisesti kolmasosa deferoksamiiniannoksesta). Kliinisissä tutkimuksissa tätä annossuosittelusta ei kuitenkaan arvioitu prospektiivisesti.

Myös potilailla, joiden maksan sisältämä rautapitoisuus oli ≥ 7 mg Fe kuivapainogrammaa kohti ja joilla oli jokin harvinainen anemia tai sirppisoluanemia, korkeintaan 20 ja 30 mg/kg suuruiset deferasioksia sisältävien dispergoituvien tablettien annokset pienensivät maksan sisältämää rautamäärää ja seerumin ferritiinipitoisuutta vastaavalla tavalla kuin beetatalasemiapotilailla.

225 potilaalle, joilla oli MDS (riskitaso matala–keskitaso-1) ja verensiirroista johtuva raudan liikavarastoituminen, tehtiin lumelääkekontrolloitu satunnaistettu tutkimus. Tämän tutkimuksen tulos viittaa siihen, että deferasioksilla on positiivinen vaikutus päätetapahtumattomaan elossaoloon (event-free survival, EFS, yhdistelmäpätetapahtuma, johon sisältyvät kuolemaan johtamattomat sydän- ja maksatapahtumat) ja seerumin ferritiinipitoisuuteen. Turvallisuusprofiili oli vastaava kuin aiemmissa tutkimuksissa aikuisilla MDS-potilailla.

Viisi vuotta kestäneessä havainnoivassa tutkimuksessa deferasioksia annettiin 267:lle verensiirroista johtuvaa hemosideroosia sairastavalle lapsipotilaalle, jotka sisäänottohetkellä olivat iältään 2 – < 6-vuotiaita. Exjaden turvallisuus- ja siedettävyysofiilissa ei ollut kliinisesti merkitseviä eroavaisuuksia 2 – < 6-vuotiaiden lapsipotilaiden ja muiden potilaiden (aikuisia ja vanhempia lapsipotilaita) välillä, koskien myös seerumin kreatiniinin nousua > 33 % ja yli viitealueen ylärajan kahdessa tai useammassa peräkkäisessä mittauksessa (3,1 %), sekä alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousua yli viisinkertaiseksi viitealueen ylärajaan nähden (4,3 %). Yksittäisiä ALAT:n ja aspartaattiaminotransferaasin nousuja raportoitiin 20,0 %:lla ja 8,3 %:lla niistä 145 potilaasta, jotka olivat mukana tutkimuksessa sen päättymiseen saakka.

Kalvopäällysteisten ja dispergoituvien deferasioksitablettien turvallisuutta arvioineessa tutkimuksessa 173 aikuis- ja lapsipotilasta, joilla oli verensiirroista riippumaton talasemia tai myelodysplastinen oireyhtymä, sai hoitoa 24 viikon ajan. Kalvopäällysteisten tablettien ja dispergoituvien tablettien turvallisuusprofiilien todettiin olevan samankaltaiset.

Deferasiroksilääkemuodon (rakeet) hoitomyöntyvyyttä, tehoa ja turvallisuutta verrattiin dispergoituvien tablettien lääkemuotoon avoimessa, satunnaistetussa 1:1-vertailututkimuksessa, johon osallistui 224 lapsipotilasta, joilla oli verensiirroista johtuvaa anemiaa, raudan liikavarastoitumista ja jotka olivat iältään $2 < 18$ -vuotta. Suurimmalla osalla potilaista (142, 63,4 %) oli beeta-talasemia major, 108 (48,2 %) potilasta oli naiiveja rautakelaatiohoidolle (ikämediaani 2 vuotta, 92,6 % iältään $2 - < 10$ -vuotta) ja 116 (51,8 %) potilasta oli aiemmin hoidettu rautakelaatiohoidolla (ikämediaani 7,5 vuotta, 71,6 % iältään $2 - < 10$ -vuotiaita), joista 68,1 % oli aiemmin saanut deferasioksia. 24 hoitoviikon jälkeen tehdyssä ensimmäisessä analyysissä rautakelaatiohoidolle naiivien potilaiden hoitomyöntyvyyttä oli 84,26 % deferasioksidispergoituvien tablettien ja 86,84 % deferasioksirakeiden tutkimushaarassa ilman tilastollisesti merkitsevää eroa. Samoin kahden tutkimushaaran välillä erot seerumin ferritiiniarvojen keskimääräisissä muutoksissa lähtöarvosta eivät olleet tilastollisesti merkitseviä (dispergoituvat tabletit: keskiarvo -171,52 mikrog/l [95% luottamusväli: -517,40-174,36] ja raelääkemuoto: keskiarvo 4,84 mikrog/l [95% luottamusväli: -333,58-343,27], keskiarvojen välinen ero rakeiden ja dispergoituvien tablettien välillä oli 176,36 mikrog/l [95% luottamusväli: -129,00-481,72], kaksisuuntainen p-arvo = 0,25). Tutkimuksessa ei löytynyt eroa hoitomyöntyvyyden tai tehon osalta deferasioksirakeiden ja dispergoituvien tablettien välillä eri ajankodissa (24 ja 48 viikkoa). Turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen verrannollinen rakeiden ja dispergoituvien tablettien välillä.

Potilailla, joilla oli verensiirroista riippumaton talasemia ja raudan liikavarastoitumista, deferasioksia sisältävillä dispergoituvilla tableteilla toteutettua hoitoa arvioitiin vuoden kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Tutkimuksessa verrattiin kahden eri, deferasioksia sisältävillä dispergoituvilla tableteilla toteutetun, hoito-ohjelman (aloitusannokset 5 ja 10 mg/kg/vrk, 55 potilasta molemmissa hoitoryhmissä) ja vastaavan lumelääkkeen (56 potilasta) tehoa. Tutkimukseen osallistui 145 aikuista ja 21 lapsipotilasta. Ensisijainen tehomuuttuja oli maksan rautakonsentraation (LIC) muutos lähtötasosta 12 kuukauden hoidon jälkeen. Yksi toissijaisista tehomuuttujista oli seerumin ferritiinin muutos lähtötason ja neljännen kvartaalin välillä. Dispergoituvilla tableteilla toteutettu deferasioksihoito aloitusannoksella 10 mg/kg/vrk johti elimistön kokonaisrautapitoisuuden indikaattorien laskuun. Keskimäärin maksan rautapitoisuus laski 3,80 mg Fe kuivapainogrammaa kohti potilailla, jotka saivat deferasioksia sisältäviä dispergoituvia tabletteja (aloitusannos 10 mg/kg/vrk) ja nousi 0,38 mg Fe

kuivapainogrammaa kohti lumelääkettä saaneilla potilailla ($p < 0,001$). Keskimäärin seerumin ferritiini laski 222,0 mikrog/l potilailla, jotka saivat deferasiroksia sisältäviä dispergoituvia tabletteja (aloitusannos 10 mg/kg/vrk) ja nousi 115 mikrog/l lumelääkettä saaneilla potilailla ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetiikka

EXJADE rakeilla on suurempi hyötyosuus kuin EXJADE dispergoituvilla tableteilla. Vahvuuden sovittamisen jälkeen rakeiden annos (4 x 90 mg:n vahvuus) vastasi EXJADE dispergoituvien tablettien annosta (500 mg:n vahvuus) plasmapitoisuuskäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC:n) osalta paastotilanteessa. $C_{\max}$ -arvo oli 34 % suurempi (90 % luottamusväli: 27,9 - 40,3 %), mutta kliininen altistumis-/vaste-analyysi ei paljastanut viitteitä tämän suuruuden nousun aiheuttamista kliinisesti merkitsevästä vaikutuksista.

Imeytyminen

Kun deferasiroksia (dispergoituvien tablettien muodossa) annetaan suun kautta, sen huippupitoisuus plasmassa ($t_{\max}$) saavutetaan 1,5-4 tunnissa (mediaaniaika). Deferasiroksin (dispergoituvien tablettien muodossa) absoluuttinen biologinen hyötyosuus (AUC) on noin 70 % laskimoon annettavan annoksen biologisesta hyötyosuudesta. Rakeiden kokonaishyötyosuutta ei ole määritetty. Deferasiroksirakeiden hyötyosuus oli 52 % suurempi kuin dispergoituvien tablettien hyötyosuus.

Ruokailun vaikutusta selvittäneessä tutkimuksessa terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annettiin rakeita paasto-olosuhteissa, vähärasvaisen aterian (rasvapitoisuus noin 30 % kaloreiden yhteismäärästä) sekä runsasrasvaisen aterian (rasvapitoisuus > 50 % kaloreiden yhteismäärästä) yhteydessä. Tässä tutkimuksessa nähtiin viitteitä AUC- ja $C_{\max}$ -arvojen lievistä laskusta (10 % ja 11 %), jos tabletit otettiin vähärasvaisen aterian jälkeen. Runasrasvaisen aterian jälkeen vain AUC-arvo nousi lievästi (18 %). Kun rakeet annettiin omenasoseen tai jogurtin kanssa, ruoalla ei ollut vaikutusta.

Jakautuminen

Deferasiroksi sitoutuu suuressa määrin (99 %) plasman proteiineihin, lähes yksinomaan seerumin albumiiniin, ja sen jakautumistilavuus on pieni, aikuisilla noin 14 litraa.

Biotransformaatio

Deferasiroksin tärkein metaboliareitti on glukuronidaatio, minkä jälkeen se erittyy sappeen. On todennäköistä, että glukuronidaatit dekonjugoituvat suolistossa ja imeytyvät sieltä takaisin elimistöön (enterohepaattinen kierto): terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa kolestyramiinin antaminen deferasiroksin kerta-annoksen jälkeen johti deferasiroksialtistuksen (AUC) pienenemiseen 45 %.

Deferasiroksi glukuronidoiduu pääasiassa UGT1A1-entsyymin ja vähemmässä määrin myös UGT1A3-entsyymin vaikutuksesta. Deferasiroksin metaboloituminen CYP450-entsyymien vaikutuksesta (hapettumisen kautta) on ihmisellä nähtävästi vähäistä (noin 8 %). Hydroksiurean ei ole havaittu estävän deferasiroksin metaboliaa *in vitro*.

Eliminaatio

Deferasiroksi ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa ulosteen kautta (84 % annoksesta). Deferasiroksin ja sen metaboliittien erittyminen munuaisten kautta on vähäistä (8 % annoksesta). Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli noin 8-16 tuntia. Kuljettajaproteiinit MRP2 ja MXR (BCRP) osallistuvat deferasiroksin erittymiseen sapen kautta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Deferasiroksin $C_{\max}$ ja AUC_{0-24h} suurenevat suurin piirtein lineaarisesti annoksen kanssa vakaassa tilassa. Toistuvan annostelun yhteydessä altistus suurenee (kumuloitumiskerroin 1,3-2,3).

Ominaisuudet potilaissa

Lapset

Nuorten (12-17 vuotta) ja lasten (2 – < 12 vuotta) kokonaisaltistus deferasiroksille oli pienempi kuin aikuispotilaiden sekä kerta-annosten että toistuvien annosten jälkeen. Alle 6-vuotiailla lapsilla altistus oli noin 50 % pienempi kuin aikuisilla. Tällä ei odoteta olevan kliinistä merkitystä, sillä annostus sovitetaan yksilöllisesti vasteen mukaan.

Sukupuoli

Naisilla deferasiroksin puhdistuma on ilmeisesti jossain määrin pienempi (17,5 % pienempi) kuin miehillä. Tällä ei odoteta olevan kliinistä merkitystä, sillä annostus sovitetaan yksilöllisesti vasteen mukaan.

Iäkkäät potilaat

Deferasiroksin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu iäkkäillä potilailla (≥ 65 -vuotiaat).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Deferasiroksin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Enintään 5 kertaa normaalin ylärajan suuruiset maksan transaminaasiarvot eivät vaikuttaneet deferasiroksin farmakokinetiikkaan.

Deferasiroksin 20 mg/kg:n dispergoituvien tablettien kerta-annoksilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa keskimääräinen altistus kasvoi 16 % lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh –luokka A) sairastavilla potilailla ja 76 % kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh –luokka B) sairastavilla potilailla verrattuna potilaisiin, joilla oli normaali maksan toiminta. Deferasiroksin keskimääräinen $C_{\max}$ kasvoi 22 % potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Yhdellä vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh –luokka C) sairastavalla potilaalla altistus kasvoi 2,8-kertaiseksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Tärkeimmät löydökset olivat munuaistoksisuus ja mykiönsamentumat (kaihi). Vastasyntyneillä ja nuorilla eläimillä todettiin samanlaisia löydöksiä. Munuaistoksisuuden arvellaan johtuvan lähinnä raudanpuutteesta eläimillä, joilla ei ollut aiempaa raudan liikavarastoitumista.

Geenitoksisuutta koskevat *in vitro* -tutkimukset olivat negatiivisia (Amesin testi, kromosomipoikkeavuustutkimus) kun taas deferasiroksi aiheutti mikrotumamuodostusta *in vivo* luuytimessä, mutta ei maksassa, kun sitä annettiin tappavina annoksina rotille, joilla ei ollut raudan liikavarastoitumista. Tällaisia vaikutuksia ei havaittu rotilla, joilla oli raudan liikavarastoitumista. Deferasiroksi ei ollut karsinogeeninen, kun sitä annettiin rotille 2 vuotta kestäneessä tutkimuksessa ja siirtogeenisille p53+/- heterotsygoottisille hiirille 6 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa.

Reproduktiivista toksisuutta arvioitiin rotalla ja kaniinilla. Deferasiroksi ei ollut teratogeeninen, mutta se lisäsi luustomuutosten ja kuolleina syntyneiden poikasten yleisyyttä rotalla suurina annoksina, jotka olivat hyvin toksisia emolle, jolla ei ollut raudan liikavarastoitumista. Deferasiroksilla ei ollut muita vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Povidoni
Magnesiumstearaatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Poloksameeri

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Polyetyleenitereftalaatti (PET)/alumiini/polyetyleni (PE) -kalvosta valmistetut annospussit.

Yksikköpakkaukset, joissa on 30 annospussia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

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

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. elokuuta 2006

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. huhtikuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

EXJADE 90 mg, 180 mg ja 360 mg kalvopäällysteiset tabletit

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

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

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

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

EXJADE 90 mg, 180 mg ja 360 mg rakeet annospussissa

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

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

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on ennen Exjaden markkinoille tuloa sovittava jokaisessa jäsenmaassa kansallisten viranomaisten kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien käytettävä media, jakelukanava ja muut ohjelmaan liittyvät näkökohdat.

Koulutusohjelman tavoitteena on informoida terveydenhuollon ammattilaisia ja potilaita seuraavien riskien minimoimiseksi:

- Annostelun ja biologisen monitoroinnin noudattamattomuus
- Lääkitysvirheet, jotka johtuvat EXJADE kalvopäällysteisten tablettien/rakeiden lääkevaihdosta geneerisen deferasikoksi dispergoituvien tablettien välillä.

Lääkitysvirheiden riskit, jotka johtuvat EXJADE kalvopäällysteisten tablettien/rakeiden geneerisestä lääkevaihdosta eri myyntiluvan haltijoiden markkinoimien deferasikoksi dispergoituvien tablettilääkemuotojen välillä siten kun se katsotaan tarpeelliseksi huomioiden kansallinen tilanne kaupan olevien rinnakkaislääkkeiden osalta. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Exjade on kaupan, kaikki Exjadea mahdollisesti määräävät ja jakelevat terveydenhuollon ammattilaiset ja Exjadea käyttävät potilaat saavat seuraavansisältöiset, saatavana olevia lääkevalmisteita (EXJADE kalvopäällysteiset tabletit ja EXJADE rakeet) ja kaikkia käyttöaiheita koskevat koulutuspaketit:

- Lääkärin koulutusmateriaali
- Potilaan tietopaketti

Koulutuspaketit on toimitettava lisäksi myös aika ajoin, etenkin sellaisten huomattavien turvallisuuteen liittyvien tuotetietojen päivitysten jälkeen, jotka johtavat koulutuspakettien päivitystarpeeseen.

Myyntiluvan haltijan tulee käyttää eri lääkevalmisteille (kalvopäällysteiset tabletit ja rakeet) toisistaan selkeästi erotettavissa olevia ulkopakkauksia, läpipainolevyjä ja tabletteja.

Lääkärille tarkoitettussa koulutuspaketissa on oltava:

- Valmisteyhteenvedo
- Opas terveydenhuollon ammattilaisille (joka sisältää myös tarkistuslistan lääkkeen määrääjälle)

Terveydenhuollon ammattilaisten oppaan tulee sisältää seuraavat pääkohdat siten kun se katsotaan tarpeelliseksi huomioiden kansallinen tilanne kaupan olevien rinnakkaislääkkeiden osalta:

- Saatavana olevien deferasiroksilääkemuotojen kuvaukset (EXJADE kalvopäällysteiset tabletit ja rakeet) Euroopan unionin alueella
 - Erilaiset annostusohjeet
 - Erilaiset antoon liittyvät ehdot
- Annosmuutostaulukko EXJADE kalvopäällysteiset tablettien/rakeiden ja EXJADE dispergoituvien tablettien välillä johon voi viitata lääkevaihdossa EXJADE kalvopäällysteisten tablettien/rakeiden ja dispergoituvien deferasiroksia sisältävien rinnakkaislääketablettien välillä.
- Suositellut annokset ja hoidon aloitukseen liittyvät säännöt
- Tarve seurata seerumin ferritiiniä kuukausittain
- Että deferasiroksi aiheuttaa seerumin kreatiniinin kohoamista joillakin potilailla
 - Tarve tarkkailla seerumin kreatiniinia
 - Kaksi kertaa ennen hoidon aloittamista
 - Hoidon aloittamisen tai annoksen muuttumisen jälkeen kerran viikossa ensimmäisen kuukauden aikana
 - Sen jälkeen kuukausittain
 - Tarve pienentää annostusta 7 mg/kg, jos seerumin kreatiniini kohoaa seuraavasti:
 - Aikuiset: 33 % yli lähtötason ja kreatiniinin puhdistuma alle LLN (90 ml/min)
 - Lapset: joko yli normaalin ylärajan tai kreatiniinin puhdistuma laskee alle normaalin alarajan kahdella peräkkäisellä käynnillä.
 - Tarve keskeyttää hoito annoksen pienentämisen jälkeen, jos seerumin kreatiniinin nousu:
 - Aikuiset ja lapset: jää yli 33 % lähtötasosta tai kreatiniinin puhdistuma alle normaalin alarajan (90 ml/min)
 - Tarve harkita munuaisbiopsiaa:
 - Kun seerumin kreatiniini on koholla ja jos on havaittu jokin muu poikkeama (kuten proteinuria tai merkkejä Fanconin oireyhtymästä).
- Kreatiniinin puhdistuman mittaamisen tärkeys
- Lyhyt katsaus kreatiniinin puhdistuman mittaamenetelmiin
- Että seerumin transaminaasien kohoamista voi ilmetä EXJADElla hoidetuilla potilailla
 - Maksan toimintatutkimusten tarve ennen lääkitystä, sitten kuukausittain tai useammin, jos tähän on kliinisiä syitä
 - Ei määrättäväksi potilaille, joilla on ennestään vakava maksasairaus
 - Tarve keskeyttää hoito, jos havaitaan jatkuvaa ja etenevää kohoamista maksaentsyymeissä.
- Tarve kuuloon liittyviin ja oftalmologisiin tutkimuksiin vuosittain.
- Tarve opastustaulukkoon, josta näkyvät seerumin kreatiniinin, kreatiniinin puhdistuman, proteinurian, maksaentsyymien ja ferritiinin hoitoa edeltävät tulokset, kuten:

Ennen hoidon alkua	
Seerumin kreatiniini, pvm: X	Arvo 1
Seerumin kreatiniini, pvm: Y	Arvo 2

X ja Y ovat (määrättäviä) päiviä, jolloin hoitoa edeltävät mittaukset on tehtävä.

- Varoitus liiallisen kelaation riskistä ja seerumin ferritiinitasojen ja munuais- ja maksatoiminnan tarkan seurannan välttämättömyydestä.
- Ohjeet annoksen muuttamiseen ja hoidon keskeyttämiseen, kun tavoiteltu seerumin ferritiinitaso +/- maksan rautapitoisuus on saavutettu.
- Verensiirroista riippumattoman talassemian (non-transfusion-dependent thalassaemia, NTDT) hoitoon liittyvät suositukset:
 - Tieto, että NTDT:tä sairastavien potilaiden hoidoksi esitetään vain yhtä hoitojaksoa
 - Varoitus tarkemman maksan rautapitoisuuden ja seerumin ferritiinitason seurannan välttämättömyydestä lapsipotilailla
 - Varoitus tällä hetkellä tuntemattomista pitkäaikaishoidon turvallisuusseuraamuksista lapsipotilailla

Potilaan tietopaketin tulee sisältää:

- Pakkausseloste
- Potilaan opas

Potilaan oppaan on sisällettävä seuraavat keskeiset asiat:

- Tietoja kreatiniinin, kreatiniinin puhdistuman, proteinurian, maksaentsyymien ja ferritiinin säännöllisen tarkkailun tarpeesta ja milloin sitä on tehtävä
- Tieto siitä, että munuaisbiopsiaa voidaan harkita, jos ilmenee merkittäviä munuaistoiminnan poikkeamia
- Tieto siitä, että on olemassa erilaisia suun kautta otettavia lääkeainemuotoja (kalvopäällysteiset tabletit, rakeet ja geneeriset deferasiroksia sisältävät dispergoituvat tabletit), sekä näiden lääkeainemuotojen pääasialliset erot (erilaiset annostusohjeet; erilaiset antoon liittyvät ehdot, etenkin ruokailuun liittyen)

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Deferasiroksin dispergoituvien ja kalvopäällysteisten tablettien pitkäaikaisaltistuksen ja turvallisuuden arvioimiseksi myyntiluvan haltijan tulee toteuttaa CHMP:n hyväksymän tutkimussuunnitelman mukainen kohortti seurantatutkimus verensiirroista riippumatonta talassemiata sairastavilla yli 10-vuotiailla lapsipotilailla, joille deferoksamiini on vasta-aiheinen tai riittämätön. Tutkimusraportti tulee toimittaa määräaikaan mennessä.	Heinäkuu 2025

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Exjade 90 mg kalvopäällysteiset tabletit

deferasiroksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 90 mg deferasiroksia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit

30 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/356/011	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/356/012	90 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Exjade 90 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (mukaan lukien blue box –merkinnät)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Exjade 90 mg kalvopäällysteiset tabletit

deferasiroksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 90 mg deferasiroksia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit

Monipakkaus: 300 (kymmenen 30 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/356/013

300 (kymmenen 30 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Exjade 90 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (ei blue box -merkintöjä)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Exjade 90 mg kalvopäällysteiset tabletit

deferasiroksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 90 mg deferasiroksia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit

30 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/356/013

300 (kymmenen 30 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Exjade 90 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Exjade 90 mg kalvopäällysteiset tabletit
deferasiroksi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Exjade 180 mg kalvopäällysteiset tabletit

deferasiroksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 180 mg deferasiroksia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit

30 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/356/014	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/356/015	90 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Exjade 180 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (mukaan lukien blue box –merkinnät)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Exjade 180 mg kalvopäällysteiset tabletit

deferasiroksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 180 mg deferasiroksia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit

Monipakkaus: 300 (kymmenen 30 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/356/016

300 (kymmenen 30 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Exjade 180 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (ei blue box -merkintöjä)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Exjade 180 mg kalvopäällysteiset tabletit

deferasiroksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 180 mg deferasiroksia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit

30 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/356/016

300 (kymmenen 30 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Exjade 180 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Exjade 180 mg kalvopäällysteiset tabletit
deferasiroksi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Exjade 360 mg kalvopäällysteiset tabletit
deferasiroksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 360 mg deferasiroksia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

30 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/356/017	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/356/018	90 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Exjade 360 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (mukaan lukien blue box –merkinnät)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Exjade 360 mg kalvopäällysteiset tabletit

deferasiroksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 360 mg deferasiroksia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit

Monipakkaus: 300 (kymmenen 30 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/356/019

300 (kymmenen 30 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Exjade 360 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (ei blue box -merkintöjä)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Exjade 360 mg kalvopäällysteiset tabletit

deferasiroksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 360 mg deferasiroksia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit

30 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/356/019

300 (kymmenen 30 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Exjade 360 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Exjade 360 mg kalvopäällysteiset tabletit
deferasiroksi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Exjade 90 mg rakeet annospussissa
deferasiroksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 90 mg deferasiroksia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet annospussissa

30 annospussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/356/020 30 annospussia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Exjade 90 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Exjade 90 mg rakeet
deferasiroksi
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

162 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Exjade 180 mg rakeet annospussissa
deferasiroksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 180 mg deferasiroksia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet annospussissa

30 annospussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/356/021 30 annospussia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Exjade 180 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Exjade 180 mg rakeet
deferasiroksi
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

324 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Exjade 360 mg rakeet annospussissa
deferasiroksi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 360 mg deferasiroksia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Rakeet annospussissa

30 annospussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/356/022 30 annospussia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Exjade 360 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Exjade 360 mg rakeet
deferasiroksi
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

648 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

EXJADE 90 mg kalvopäällysteiset tabletit
EXJADE 180 mg kalvopäällysteiset tabletit
EXJADE 360 mg kalvopäällysteiset tabletit
deferasiroksi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä EXJADE on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät EXJADEa
3. Miten EXJADEa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. EXJADEn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä EXJADE on ja mihin sitä käytetään

Mitä EXJADE on

EXJADE sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä deferasiroksi. Se on rautaa kelatoiva aine eli lääke, jolla poistetaan elimistöön kertynyt liika rauta (raudan liikavarastoituminen). Se sitoo ja poistaa liiallista rautaa, joka erittyy lähinnä ulosteiden mukana.

Mihin EXJADE-hoitoa käytetään

Potilaat, joilla on jokin anemia (esimerkiksi talassemia, sirppisoluanemia tai myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)) saattavat tarvita toistuvia verensiirtoja. Toistuvat verensiirrot voivat kuitenkin aiheuttaa liiallista raudan kertymistä elimistöön. Tämä johtuu siitä, että veri sisältää rautaa, eikä elimistöllä ole luontaista keinoa poistaa verensiirtojen kautta saatavaa liiallista rautaa. Myös potilaille, joilla on talassemia, jonka hoidossa ei tarvita verensiirtoja, raudan liikavarastoituminen voi kehittyä ajan myötä. Tämä johtuu pääasiassa ravinnosta saatavan raudan lisääntyneestä imeytymisestä, joka on seurausta alhaisesta verisolujen määrästä. Ajan myötä liiallinen rauta voi vaurioittaa tärkeitä elimiä kuten maksaa ja sydäntä. Liiallinen rauta voidaan poistaa *rautaa kelatoivilla lääkkeillä*, jolloin elinvaurioiden riski pienenee.

EXJADE on tarkoitettu tiheiden verensiirtojen aiheuttaman raudan liikavarastoitumisen hoitoon 6-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille, joilla on beeta-talasemia major.

EXJADE on tarkoitettu myös harvoin annettavista verensiirroista johtuvan kroonisen raudan liikavarastoitumisen hoitoon beeta-talasemia major -potilailla silloin kun deferoksamiinihoito ei sovi tai on riittämätön, muuntotyypissä anemioissa ja 2-5-vuotiailla lapsilla.

EXJADE on tarkoitettu käytettäväksi myös silloin, kun deferoksamiinihoito on vasta-aiheinen tai riittämätön 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, joilla on talasemia, johon liittyy raudan liikavarastoitumista, vaikka he eivät ole riippuvaisia verensiirroista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät EXJADEa

Älä käytä EXJADEa

- jos olet allerginen deferasiroksille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos tämä koskee sinua, **kerro asiasta lääkärillesi ennen EXJADEn käyttöä**. Jos epäilet olevasi allerginen, kysy neuvoa lääkäriltäsi.
- jos sinulla on kohtalainen tai vaikea munuaissairaus.
- jos käytät tällä hetkellä jotain muuta rautaa kelatoivaa lääkettä.

EXJADEa ei suositella

- jos sinulla on pitkälle edennyt myelodysplastinen oireyhtymä (vähentynyt verisolujen tuotanto luuytimessä) tai pitkälle edennyt syöpä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät EXJADEa:

- jos sinulla on munuais- tai maksaongelma.
- jos sinulla on raudan liikavarastoitumisen aiheuttamia sydänvaivoja.
- jos huomaat virtsanerityksesi vähentyneen merkittävästi (merkki munuaisongelmasta).
- jos sinulle kehittyy vaikea ihottuma, hengitysvaikeuksia, huimausta tai kasvojen ja nielun turvotusta (vakavan allergisen reaktion merkki, ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- jos sinulle kehittyy vähintään kaksi seuraavista oireista: ihottuma, ihon punoitus, rakkulat huulilla, silmissä tai suussa, ihon hilseily, korkea kuume, flunssan kaltaiset oireet tai imusolmukkeiden suureneminen (vaikeaan ihoreaktioon viittaavia merkkejä, ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- jos koet uneliaisuutta, oikean puolen ylävatsakipua, keltaisuutta tai lisääntyneen ihon tai silmien keltaisuutta ja tumman virtsan yhdistelmän (merkki maksaongelmista).
- jos sinun on vaikea ajatella, muistaa tietoa tai ratkaista ongelmia, tarkkaavaisuutesi tai havainnointikykyysi on heikentynyt tai sinulla on voimakasta uneliaisuutta ja jaksamattomuutta (merkkejä veren suuresta ammoniakkipitoisuudesta, joka saattaa liittyä maksa- tai munuaisvaivoihin, ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- jos oksennat verta ja/tai sinulla on musta uloste.
- jos koet toistuvaa vatsakipua, erityisesti ruokailun tai EXJADEn jälkeen.
- jos koet toistuvaa närästystä.
- jos verihituleidesi tai valkosolujesi määrä on verikokeissa alhainen.
- jos sinulla on näön hämärtymistä tai oksentelua.
- jos sinulla on ripulia.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro heti asiasta lääkärillesi.

EXJADE-hoidon seuranta

Hoidon aikana tehdään säännöllisesti veri- ja virtsakokeita. Niillä seurataan elimistössä olevan raudan määrää (veren *ferritiini*arvoja), joka osoittaa, miten hyvin EXJADE-hoito tehoaa. Kokeiden avulla seurataan myös munuaisten toimintaa (veren kreatiniiniarvot, valkuaisaineiden erittyminen virtsaan) ja maksan toimintaa (veren transaminaasiarvot). Lääkäri saattaa määrätä sinut munuaisbiopsiaan (otetaan koepala munuaisista), jos hänellä on syytä epäillä merkittävää munuaisvauriota. Sinulle voidaan tehdä myös MRI-tutkimus (magneettikuvaus) maksasi rautamäärän selvittämiseksi. Lääkäri ottaa kokeiden tulokset huomioon valitessaan sopivinta EXJADE-annosta ja tehdessään päätöstä siitä, milloin sinun tulee lopettaa EXJADEn käyttö.

Näkösi ja kuulosi tutkitaan hoidon aikana kerran vuodessa varmuuden vuoksi.

Muut lääkevalmisteet ja EXJADE

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tähän kuuluu erityisesti:

- muut rautaa kelatoivat aineet, joita ei saa käyttää yhdessä EXJADEn kanssa,
- alumiinia sisältävät antasidit (närestyslääkkeet), joita ei pidä ottaa samaan aikaan päivästä EXJADE-lääkkeen kanssa,
- siklosporiinia (käytetään elinsiirroissa hylkimisen estoon tai muihin vaivoihin kuten nivelreumaan tai atooppiseen ihottumaan),
- simvastatiinia (käytetään kolesterolin alentamiseen),
- tietyt särkylääkkeet tai tulehduslääkkeet (esim. aspiriini, ibuprofeeni, kortikosteroidit),
- suun kautta otettavat bisfosfonaatit (käytetään osteoporoosin hoitoon),
- antikoagulantit (käytetään ehkäisemään tai hoitamaan veren hyytymistä),
- hormoniehkäisyvalmisteita (ehkäisylääkkeitä),
- bepridiilia, ergotamiinia (käytetään sydänvaivojen ja migreenin hoitoon),
- repaglinidia (käytetään diabeteksen hoitoon),
- rifampisiini (käytetään tuberkuloosin hoitoon),
- fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsiini (käytetään epilepsian hoitoon),
- ritonaviiri (käytetään HIV-infektion hoidossa),
- paklitakseli (käytetään syövän hoidossa),
- teofylliini (käytetään hengitystiesairauksien, kuten astman, hoidossa),
- klotsapiini (käytetään psyykkisten häiriöiden kuten skitsofrenian hoitoon),
- titsanidiini (käytetään lihaksia rentouttavana lääkkeenä),
- kolestyramiini (käytetään veren kolesterolitasojen alentamiseen),
- busulfaani (käytetään valmisteluhoitona alkuperäisen luuytimen tuhoamiseen ennen kudossiirtoa),
- midatsolaami (käytetään ahdistuneisuuden ja/tai unettomuuden hoitoon).

Lisäkokeet voivat olla tarpeen joidenkin edellä mainittujen lääkeaineiden veripitoisuuksien seurantaan varten.

Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

65-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat voivat käyttää EXJADEa samoina annoksina kuin muutkin aikuiset. Iäkkäillä potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia (erityisesti ripulia) kuin nuoremmilla potilailla. Lääkärin on seurattava iäkkäitä potilaita tarkasti annosmuutosta edellyttävien haittavaikutusten havaitsemiseksi.

Lapset ja nuoret (2-17-vuotiaat)

Säännöllisiä verensiirtoja saavat, yli 2-vuotiaat lapset ja nuoret sekä yli 10-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka eivät saa säännöllisiä verensiirtoja, voivat käyttää EXJADEa. Lääkäri muuttaa annosta potilaan kasvun mukaan.

Exjaden käyttöä ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

EXJADEn käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Jos parhaillaan käytät hormonaalista ehkäisyvalmistetta, sinun tulee käyttää jotain lisäehkäisyä tai toisentyypistä ehkäisyä (esim. kondomia), sillä EXJADE voi heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa.

Imettämistä ei suositella EXJADE-hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinua huimaa EXJADEn käytön jälkeen, älä aja autoa tai käytä mitään koneita tai työkaluja ennen kuin vointisi on normaali.

EXJADE sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten EXJADEa käytetään

EXJADE-hoitoa valvoo lääkäri, jolla on kokemusta verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen hoidosta.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon EXJADEa tulee ottaa

EXJADE-annos riippuu kaikkien potilaiden kohdalla painosta. Lääkärisi laskee tarvitsemasi annoksen ja kertoo, montako tablettia sinun tulee ottaa päivittäin.

- Tavanomainen aloitusannos EXJADE kalvopäällysteisiä tabletteja on 14 mg/kg/vrk potilaille, jotka saavat säännöllisiä verensiirtoja. Lääkärisi saattaa suositella suurempaa tai pienempää aloitusannosta yksilöllisten hoitotarpeittesi perusteella.
- Tavanomainen aloitusannos EXJADE kalvopäällysteisiä tabletteja on 7 mg/kg/vrk potilaille, jotka eivät saa säännöllisiä verensiirtoja.
- Lääkärisi saattaa myöhemmin suurentaa tai pienentää annosta hoitovasteestasi riippuen.
- Suurin suositeltava vuorokausiannos EXJADE kalvopäällysteisiä tabletteja on:
 - 28 mg/kg potilaille, jotka saavat säännöllisiä verensiirtoja,
 - 14 mg/kg/vrk aikuispotilaille, jotka eivät saa säännöllisiä verensiirtoja,
 - 7 mg/kg/vrk lapsille ja nuorille, jotka eivät saa säännöllisiä verensiirtoja.

Joissain maissa voi toisen valmistajan deferaksiroksia sisältäviä dispergoituvia tabletteja olla saatavilla. Annos muuttuu, jos EXJADE kalvopäällysteiset tabletit vaihdetaan näiden dispergoituvien tablettien tilalle. Lääkärisi määrittää sinulle uuden annoksen ja kertoo kuinka monta kalvopäällysteistä tablettia sinun tulee ottaa päivässä.

Milloin EXJADEa käytetään

- EXJADE otetaan kerran päivässä suunnilleen samaan aikaan joka päivä ja pienen vesimäärän kera.
- EXJADE kalvopäällysteiset tabletit otetaan joko tyhjään mahaan tai kevyen aterian yhteydessä. Myös lääkkeenoton muistamisen helpottamiseksi EXJADE kannattaa ottaa samaan aikaan joka päivä.

Jos potilas ei kykene nielemään tabletteja kokonaisina, EXJADE kalvopäällysteiset tabletit voi myös murskata ja annostella jauheen muodossa pehmeän ruoan (esim. jogurtin tai omenasoseen) päälle siroteltuna. Ruoka-annos on otettava välittömästi ja kokonaisuudessaan. Sitä ei saa säästää tulevia antokertoja varten.

Kuinka kauan EXJADEa käytetään

Jatka EXJADEn käyttöä päivittäin niin pitkään kuin lääkärisi on määrännyt. Kyseessä on pitkäaikaishoito, joka saattaa kestää useita kuukausia tai vuosia. Lääkärisi seuraa tilaasi säännöllisesti varmistaakseen, että hoito vaikuttaa halutulla tavalla (ks. myös kohta 2: ”EXJADE-hoidon seuranta”).

Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten pitkään EXJADEa käytetään, käänny lääkärisi puoleen.

Jos otat enemmän EXJADEa kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liian paljon EXJADEa tai jos joku toinen ottaa tabletteja vahingossa, kysy välittömästi neuvoa lääkäriltäsi tai sairaalasta. Näytä lääkärille lääkepakkaus. Kiireellinen lääkärin hoito voi olla tarpeen. Oireina saattaa esiintyä esim. vatsakipua, ripulia, pahoinvointia ja oksentelua sekä munuais- tai maksavaivoja, jotka voivat olla vakavia.

Jos unohdat ottaa EXJADEa

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se samana päivänä heti kun muistat. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta seuraavana päivänä korvataksesi unohtamasi tabletin/tabletit.

Jos lopetat EXJADEN käytön

Älä lopeta EXJADEN käyttöä ennen kuin lääkäri kehottaa sinua tekemään niin. Jos lopetat sen käytön, liiallinen rauta ei enää poistu elimistöstäsi (ks. myös kohta ”Kuinka kauan EXJADEa käytetään” edellä).

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita ja häviävät yleensä muutaman päivän tai viikon hoidon jälkeen.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa.

Nämä haittavaikutukset ovat melko harvinaisia (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta) tai harvinaisia (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta).

- Jos sinulle kehittyy vaikea ihottuma, hengitysvaikeuksia, huimausta tai lähinnä kasvojen ja nielun turvotusta (vaikean allergisen reaktion merkkejä),
- Jos sinulle kehittyy vähintään kaksi seuraavista oireista: ihottuma, ihon punoitus, rakkulat huulilla, silmissä tai suussa, ihon kesiminen, korkea kuume, flunssan kaltaiset oireet tai imusolmukkeiden suureneminen (vaikean ihoreaktion merkkejä),
- Jos huomaat virtsanerityksesi vähentyneen merkittävästi (munuaisongelmien merkki),
- Jos koet uneliaisuutta, oikean puolen ylävatsakipua, keltaisuutta tai lisääntyneen ihon tai silmien keltaisuutta ja tumman virtsan yhdistelmän (merkki maksaongelmista),
- Jos sinun on vaikea ajatella, muistaa tietoa tai ratkaista ongelmia, tarkkaavaisuutesi tai havainnointikyky on heikentynyt tai sinulla on voimakasta uneliaisuutta ja jaksamattomuutta (merkkejä veren suuresta ammoniakkipitoisuudesta, joka saattaa liittyä maksa- tai munuaisvaivoihin ja saattaa johtaa aivotoiminnan muutokseen),
- Jos oksennat verta ja/tai ulosteesi on mustaa,
- Jos koet toistuvaa vatsakipua, erityisesti ruokailun tai EXJADEN jälkeen,
- Jos koet toistuvaa närästystä,
- Jos koet osittaisen näön menetyksen,
- Jos koet vaikeaa ylävatsakipua (haimatulehdus),

lopetä tämän lääkkeen käyttö heti ja ota välittömästi yhteys lääkäriisi.

Jotkin haittavaikutukset saattavat muuttua vakaviksi.

Nämä haittavaikutukset ovat melko harvinaisia.

- Jos näkösi sumenee tai samenee,
- Jos kuulosi heikkenee,

ota yhteys lääkäriisi mahdollisimman pian.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- Häiriöt munuaisten toimintakokeissa.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Ruoansulatuskanavan häiriöt kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, vatsan turvotus, ummetus, ruoansulatushäiriöt
- Ihottuma
- Päänsärky
- Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa
- Kutina
- Poikkeavuudet virtsakokeissa (valkuaista virtsassa)

Jos jokin näistä haittavaikutuksista on vaikea, kerro siitä lääkärillesi.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- Huimaus
- Kuume
- Kurkkukipu
- Käsivarsien tai jalkojen turvotus
- Ihon värimuutokset
- Ahdistuneisuus
- Unihäiriöt
- Väsymys

Jos jokin näistä haittavaikutuksista on vaikea, kerro siitä lääkärillesi.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

- Veren hyytymiseen osallistuvien solujen väheneminen (trombosytopenia), punasolujen määrän väheneminen (anemian paheneminen), valkosolujen määrän väheneminen (neutropenia) tai kaikkien verisolujen määrän väheneminen (pansytopenia)
- Hiustenlähtö
- Munuaiskivet
- Alhainen virtsaneritys
- Mahalaukun tai suoliston seinämän repeämä, joka voi olla kivulias ja aiheuttaa pahoinvointia
- Vaikea ylävatsakipu (haimatulehdus)
- Poikkeavat veren happotasot

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. EXJADEn säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”Käyt. viim.” tai ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Älä käytä EXJADEa, jos pakkaus on vahingoittunut tai avattu.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä EXJADE sisältää

Vaikuttava aine on deferasiroksi.

Jokainen EXJADE 90 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90 mg deferasiroksia.

Jokainen EXJADE 180 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg deferasiroksia.

Jokainen EXJADE 360 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 360 mg deferasiroksia.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, povidoni, magnesiumstearaatti, kolloidinen vedetön piidioksidi ja poloksameeri. Tabletin päällyste sisältää seuraavat aineet: hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), makrogoli (4000), talkki, indigokarmiinialumiinilakka (E 132).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

EXJADE toimitetaan kalvopäällysteisinä tabletteina. Kalvopäällysteiset tabletit ovat pitkulaisia ja kaksoiskuperia.

- EXJADE 90 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleansinisiä ja niissä on merkintä ”90” toisella puolella ja ”NVR” toisella.
- EXJADE 180 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keskisinisiä ja niissä on merkintä ”180” toisella puolella ja ”NVR” toisella.
- EXJADE 360 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat tummansinisiä ja niissä on merkintä ”360” toisella puolella ja ”NVR” toisella.

Jokainen läpipainopakkaus sisältää 30 tai 90 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkaus sisältää 300 (kymmenen 30 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja tai vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä kaikissa maissa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

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

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Τämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

EXJADE 90 mg rakeet annospussissa
EXJADE 180 mg rakeet annospussissa
EXJADE 360 mg rakeet annospussissa
deferasiroksi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä EXJADE on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät EXJADEa
3. Miten EXJADEa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. EXJADEn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä EXJADE on ja mihin sitä käytetään

Mitä EXJADE on

EXJADE sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä deferasiroksi. Se on rautaa kelatoiva aine eli lääke, jolla poistetaan elimistöön kertynyt liika rauta (raudan liikavarastoituminen). Se sitoo ja poistaa liiallista rautaa, joka erittyy lähinnä ulosteiden mukana.

Mihin EXJADE-hoitoa käytetään

Potilaat, joilla on jokin anemia (esimerkiksi talassemia, sirppisoluanemia tai myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)) saattavat tarvita toistuvia verensiirtoja. Toistuvat verensiirrot voivat kuitenkin aiheuttaa liiallista raudan kertymistä elimistöön. Tämä johtuu siitä, että veri sisältää rautaa, eikä elimistöllä ole luontaista keinoa poistaa verensiirtojen kautta saatavaa liiallista rautaa. Myös potilaille, joilla on talassemia, jonka hoidossa ei tarvita verensiirtoja, raudan liikavarastoituminen voi kehittyä ajan myötä. Tämä johtuu pääasiassa ravinnosta saatavan raudan lisääntyneestä imeytymisestä, joka on seurausta alhaisesta verisolujen määrästä. Ajan myötä liiallinen rauta voi vaurioittaa tärkeitä elimiä kuten maksaa ja sydäntä. Liiallinen rauta voidaan poistaa *rautaa kelatoivilla lääkkeillä*, jolloin elinvaurioiden riski pienenee.

EXJADE on tarkoitettu tiheiden verensiirtojen aiheuttaman raudan liikavarastoitumisen hoitoon 6-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille, joilla on beeta-talasemia major.

EXJADE on tarkoitettu myös harvoin annettavista verensiirroista johtuvan kroonisen raudan liikavarastoitumisen hoitoon beeta-talasemia major -potilailla silloin kun deferokсамиinihoito ei sovi tai on riittämätön, muuntotyypissä anemioissa ja 2-5-vuotiailla lapsilla.

EXJADE on tarkoitettu käytettäväksi myös silloin, kun deferoksamiinihoito on vasta-aiheinen tai riittämätön 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, joilla on talasemia, johon liittyy raudan liikavarastoitumista, vaikka he eivät ole riippuvaisia verensiirroista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät EXJADEa

Älä käytä EXJADEa

- jos olet allerginen deferasiroksille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos tämä koskee sinua, **kerro asiasta lääkärillesi ennen EXJADEn käyttöä**. Jos epäilet olevasi allerginen, kysy neuvoa lääkäriltäsi.
- jos sinulla on kohtalainen tai vaikea munuaissairaus.
- jos käytät tällä hetkellä jotain muuta rautaa kelatoivaa lääkettä.

EXJADEa ei suositella

- jos sinulla on pitkälle edennyt myelodysplastinen oireyhtymä (vähentynyt verisolujen tuotanto luuytimessä) tai pitkälle edennyt syöpä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat EXJADEa:

- jos sinulla on munuais- tai maksaongelma.
- jos sinulla on raudan liikavarastoitumisen aiheuttamia sydänvaivoja.
- jos huomaat virtsanerityksesi vähentyneen merkittävästi (merkki munuaisongelmasta).
- jos sinulle kehittyy vaikea ihottuma, hengitysvaikeuksia, huimausta tai kasvojen ja nielun turvotusta (vakavan allergisen reaktion merkki, ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- jos sinulle kehittyy vähintään kaksi seuraavista oireista: ihottuma, ihon punoitus, rakkulat huulilla, silmissä tai suussa, ihon hilseily, korkea kuume, flunssan kaltaiset oireet tai imusolmukkeiden suureneminen (vaikeaan ihoreaktioon viittaavia merkkejä, ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- jos koet uneliaisuutta, oikean puolen ylävatsakipua, keltaisuutta tai lisääntyneen ihon tai silmien keltaisuutta ja tumman virtsan yhdistelmän (merkki maksaongelmasta).
- jos sinun on vaikea ajatella, muistaa tietoa tai ratkaista ongelmia, tarkkaavaisuutesi tai havainnointikykyysi on heikentynyt tai sinulla on voimakasta uneliaisuutta ja jaksamattomuutta (merkkejä veren suuresta ammoniakkipitoisuudesta, joka saattaa liittyä maksa- tai munuaisvaivoihin, ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- jos oksennat verta ja/tai sinulla on musta uloste.
- jos koet toistuvaa vatsakipua, erityisesti ruokailun tai EXJADEn jälkeen.
- jos koet toistuvaa närästystä.
- jos verihituleidesi tai valkosolujesi määrä on verikokeissa alhainen.
- jos sinulla on näön hämärtymistä tai oksentelua.
- jos sinulla on ripulia.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro heti asiasta lääkärillesi.

EXJADE-hoidon seuranta

Hoidon aikana tehdään säännöllisesti veri- ja virtsakokeita. Niillä seurataan elimistössä olevan raudan määrää (veren *ferritiini*arvoja), joka osoittaa, miten hyvin EXJADE-hoito tehoaa. Kokeiden avulla seurataan myös munuaisten toimintaa (veren kreatiniiniarvot, valkuaisaineiden erittyminen virtsaan) ja maksan toimintaa (veren transaminaasiarvot). Lääkäri saattaa määrätä sinut munuaisbiopsiaan (otetaan koepala munuaisista), jos hänellä on syytä epäillä merkittävää munuaisvauriota. Sinulle voidaan tehdä myös MRI-tutkimus (magneettikuvaus) maksasi rautamäärän selvittämiseksi. Lääkäri ottaa kokeiden tulokset huomioon valitessaan sopivinta EXJADE-annosta ja tehdessään päätöstä siitä, milloin sinun tulee lopettaa EXJADEn käyttö.

Näkösi ja kuulosi tutkitaan hoidon aikana kerran vuodessa varmuuden vuoksi.

Muut lääkevalmisteet ja EXJADE

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tähän kuuluu erityisesti:

- muut rautaa kelatoivat aineet, joita ei saa käyttää yhdessä EXJADEn kanssa,
- alumiinia sisältävät antasidit (närestyslääkkeet), joita ei pidä ottaa samaan aikaan päivästä EXJADE-lääkkeen kanssa,
- siklosporiinia (käytetään elinsiirroissa hylkimisen estoon tai muihin vaivoihin kuten nivelreumaan tai atooppiseen ihottumaan),
- simvastatiinia (käytetään kolesterolin alentamiseen),
- tietyt särkylääkkeet tai tulehduslääkkeet (esim. aspiriini, ibuprofeeni, kortikosteroidit),
- suun kautta otettavat bisfosfonaatit (käytetään osteoporoosin hoitoon),
- antikoagulantit (käytetään ehkäisemään tai hoitamaan veren hyytymistä),
- hormoniehkäisyvalmisteita (ehkäisylääkkeitä),
- bepridiilia, ergotamiinia (käytetään sydänvaivojen ja migreenin hoitoon),
- repaglinidia (käytetään diabeteksen hoitoon),
- rifampisiini (käytetään tuberkuloosin hoitoon),
- fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini (käytetään epilepsian hoitoon),
- ritonaviiri (käytetään HIV-infektion hoidossa),
- paklitakseli (käytetään syövän hoidossa),
- teofylliini (käytetään hengitystiesairauksien, kuten astman, hoidossa),
- klotsapiini (käytetään psyykkisten häiriöiden kuten skitsofrenian hoitoon),
- titsanidiini (käytetään lihaksia rentouttavana lääkkeenä),
- kolestyramiini (käytetään veren kolesterolitasojen alentamiseen),
- busulfaani (käytetään valmisteluhoitona alkuperäisen luuytimen tuhoamiseen ennen kudossiirtoa),
- midatsolaami (käytetään ahdistuneisuuden ja/tai unettomuuden hoitoon).

Lisäkokeet voivat olla tarpeen joidenkin edellä mainittujen lääkeaineiden veripitoisuuksien seurantaan varten.

Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

65-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat voivat käyttää EXJADEa samoina annoksina kuin muutkin aikuiset. Iäkkäillä potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia (erityisesti ripulia) kuin nuoremmilla potilailla. Lääkärin on seurattava iäkkäitä potilaita tarkasti annosmuutosta edellyttävien haittavaikutusten havaitsemiseksi.

Lapset ja nuoret

Säännöllisiä verensiirtoja saavat, yli 2-vuotiaat lapset ja nuoret sekä yli 10-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka eivät saa säännöllisiä verensiirtoja, voivat käyttää EXJADEa. Lääkäri muuttaa annosta potilaan kasvun mukaan.

Exjaden käyttöä ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

EXJADEn käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Jos parhaillaan käytät hormonaalista ehkäisyvalmistetta, sinun tulee käyttää jotain lisäehkäisyä tai toisentyypistä ehkäisyä (esim. kondomia), sillä EXJADE voi heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa.

Imettämistä ei suositella EXJADE-hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinua huimaa EXJADEN käytön jälkeen, älä aja autoa tai käytä mitään koneita tai työkaluja ennen kuin vointisi on normaali.

EXJADE sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annospussi eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten EXJADEa käytetään

EXJADE-hoitoa valvoo lääkäri, jolla on kokemusta verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen hoidosta.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon EXJADEa tulee ottaa

EXJADE-annos riippuu kaikkien potilaiden kohdalla painosta. Lääkärisi laskee tarvitsemasi annoksen ja kertoo, montako annospussia sinun tulee ottaa päivittäin.

- Tavanomainen aloitusannos EXJADE rakeita on 14 mg/kg/vrk potilaille, jotka saavat säännöllisiä verensiirtoja. Lääkärisi saattaa suositella suurempaa tai pienempää aloitusannosta yksilöllisten hoitotarpeittesi perusteella.
- Tavanomainen aloitusannos EXJADE rakeita on 7 mg/kg/vrk potilaille, jotka eivät saa säännöllisiä verensiirtoja.
- Lääkärisi saattaa myöhemmin suurentaa tai pienentää annosta hoitovasteestasi riippuen.
- Suurin suositeltava vuorokausiannos EXJADE rakeita on:
 - 28 mg/kg potilaille, jotka saavat säännöllisiä verensiirtoja,
 - 14 mg/kg/vrk aikuispotilaille, jotka eivät saa säännöllisiä verensiirtoja,
 - 7 mg/kg/vrk lapsille ja nuorille, jotka eivät saa säännöllisiä verensiirtoja.

Joissain maissa voi toisen valmistajan deferaksiroksia sisältäviä dispergoituvia tabletteja olla saatavilla. Annos muuttuu, jos EXJADE rakeet vaihdetaan näiden dispergoituvien tablettien tilalle. Lääkärisi määrittää sinulle uuden annoksen ja kertoo kuinka monta annospussia rakeita sinun tulee ottaa päivässä.

Milloin EXJADEa käytetään

- EXJADE otetaan kerran päivässä suunnilleen samaan aikaan joka päivä.
- EXJADE rakeet otetaan joko kevyen aterian yhteydessä tai ilman ateriaa.

Myös lääkkeenoton muistamisen helpottamiseksi EXJADE kannattaa ottaa samaan aikaan joka päivä.

EXJADE rakeet otetaan sirottelemalla koko annos pehmeään ruoan (esim. jogurtin tai omenasoseen) päälle. Ruoka-annos on otettava välittömästi ja kokonaisuudessaan. Sitä ei saa säästää tulevia antokertoja varten.

Kuinka kauan EXJADEa käytetään

Jatka EXJADEN käyttöä päivittäin niin pitkään kuin lääkärisi on määrännyt. Kyseessä on pitkäaikaishoito, joka saattaa kestää useita kuukausia tai vuosia. Lääkärisi seuraa tilaasi säännöllisesti varmistaakseen, että hoito vaikuttaa halutulla tavalla (ks. myös kohta 2: ”EXJADE-hoidon seuranta”).

Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten pitkään EXJADEa käytetään, käänny lääkärisi puoleen.

Jos otat enemmän EXJADEa kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liian paljon EXJADEa tai jos joku toinen ottaa rakeita vahingossa, kysy välittömästi neuvoa lääkäriltäsi tai sairaalasta. Näytä lääkärille raepakkaus. Kiireellinen lääkärin hoito voi olla tarpeen. Oireina saattaa esiintyä esim. vatsakipua, ripulia, pahoinvointia ja oksentelua sekä munuais- tai maksavaivoja, jotka voivat olla vakavia.

Jos unohdat ottaa EXJADEa

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se samana päivänä heti kun muistat. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta seuraavana päivänä korvataksesi unohtamasi rakeet.

Jos lopetat EXJADEn käytön

Älä lopeta EXJADEn käyttöä ennen kuin lääkäri kehottaa sinua tekemään niin. Jos lopetat sen käytön, liiallinen rauta ei enää poistu elimistöstäsi (ks. myös kohta ”Kuinka kauan EXJADEa käytetään” edellä).

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita ja häviävät yleensä muutaman päivän tai viikon hoidon jälkeen.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa.

Nämä haittavaikutukset ovat melko harvinaisia (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta) tai harvinaisia (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta).

- Jos sinulle kehittyy vaikea ihottuma, hengitysvaikeuksia, huimausta tai lähinnä kasvojen ja nielun turvotusta (vaikean allergisen reaktion merkkejä),
- Jos sinulle kehittyy vähintään kaksi seuraavista oireista: ihottuma, ihon punoitus, rakkulat huulilla, silmissä tai suussa, ihon kesiminen, korkea kuume, flunssan kaltaiset oireet tai imusolmukkeiden suureneminen (vaikean ihoreaktion merkkejä),
- Jos huomaat virtsanerityksesi vähentyneen merkittävästi (munuaisongelmien merkki),
- Jos koet uneliaisuutta, oikean puolen ylävatsakipua, keltaisuutta tai lisääntyneen ihon tai silmien keltaisuutta ja tumman virtsan yhdistelmän (merkki maksaongelmista),
- Jos sinun on vaikea ajatella, muistaa tietoa tai ratkaista ongelmia, tarkkaavaisuutesi tai havainnointikykyysi on heikentynyt tai sinulla on voimakasta uneliaisuutta ja jaksamattomuutta (merkkejä veren suuresta ammoniakkipitoisuudesta, joka saattaa liittyä maksa- tai munuaisvaivoihin ja saattaa johtaa aivot toiminnan muutokseen),
- Jos oksennat verta ja/tai ulosteesi on mustaa,
- Jos koet toistuvaa vatsakipua, erityisesti ruokailun tai EXJADEn jälkeen,
- Jos koet toistuvaa närästystä,
- Jos koet osittaisen näön menetyksen,
- Jos koet vaikeaa ylävatsakipua (haimatulehdus),

lopetä tämän lääkkeen käyttö heti ja ota välittömästi yhteys lääkäriisi.

Jotkin haittavaikutukset saattavat muuttua vakaviksi.

Nämä haittavaikutukset ovat melko harvinaisia.

- Jos näkösi sumenee tai samenee,
- Jos kuulosi heikkenee,

ota yhteys lääkäriisi mahdollisimman pian.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- Häiriöt munuaisten toimintakokeissa.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Ruoansulatuskanavan häiriöt kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, vatsan turvotus, ummetus, ruoansulatushäiriöt
- Ihottuma
- Päänsärky
- Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa
- Kutina
- Poikkeavuudet virtsakokeissa (valkuaista virtsassa)

Jos jokin näistä haittavaikutuksista on vaikea, kerro siitä lääkärillesi.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- Huimaus
- Kuume
- Kurkkukipu
- Käsivarsien tai jalkojen turvotus
- Ihon värimuutokset
- Ahdistuneisuus
- Unihäiriöt
- Väsymys

Jos jokin näistä haittavaikutuksista on vaikea, kerro siitä lääkärillesi.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

- Veren hyytymiseen osallistuvien solujen väheneminen (trombosytopenia), punasolujen määrän väheneminen (anemian paheneminen), valkosolujen määrän väheneminen (neutropenia) tai kaikkien verisolujen määrän väheneminen (pansytopenia)
- Hiustenlähtö
- Munuaiskivet
- Alhainen virtsaneritys
- Mahalaukun tai suoliston seinämän repeämä, joka voi olla kivulias ja aiheuttaa pahoinvointia
- Vaikea ylävatsakipu (haimatulehdus)
- Poikkeavat veren happotasot

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. EXJADEn säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä annospussissa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”Käyt. viim.” tai ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Älä käytä EXJADEa, jos pakkaus on vahingoittunut tai avattu.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä EXJADE sisältää

Vaikuttava aine on deferasiroksi.

- Jokainen annospussi EXJADE 90 mg rakeita sisältää 90 mg deferasiroksia.
- Jokainen annospussi EXJADE 180 mg rakeita sisältää 180 mg deferasiroksia.
- Jokainen annospussi EXJADE 360 mg rakeita sisältää 360 mg deferasiroksia.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, povidoni, magnesiumstearaatti, kolloidinen vedetön piidioksidi ja poloksameeri.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

EXJADE rakeet ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia rakeita annospusseissa.

Jokainen pakkaus sisältää 30 annospussia.

Kaikkia vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä kaikissa maissa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>