

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

EXJADE 90 mg filmom obložene tablete
EXJADE 180 mg filmom obložene tablete
EXJADE 360 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

EXJADE 90 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 90 mg deferasiroksa.

EXJADE 180 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 180 mg deferasiroksa.

EXJADE 360 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 360 mg deferasiroksa.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

EXJADE 90 mg filmom obložene tablete
Svijetlo plava, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta ukošenih rubova s otisnutim oznakama (NVR na jednoj strani i 90 na drugoj strani). Približne dimenzije tablete 10,7 mm x 4,2 mm.

EXJADE 180 mg filmom obložene tablete
Srednje plava, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta ukošenih rubova s otisnutim oznakama (NVR na jednoj strani i 180 na drugoj strani). Približne dimenzije tablete 14 mm x 5,5 mm.

EXJADE 360 mg filmom obložene tablete
Tamno plava, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta ukošenih rubova s otisnutim oznakama (NVR na jednoj strani i 360 na drugoj strani). Približne dimenzije tablete 17 mm x 6,7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

EXJADE je indiciran za liječenje kroničnog preopterećenja željezom zbog čestih transfuzija krvi (≥ 7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita) u bolesnika s beta-talasemijom major u dobi od 6 godina i starijih.

EXJADE je također indiciran za liječenje kroničnog preopterećenja željezom zbog transfuzija krvi kada je terapija deferoksaminom kontraindicirana ili neodgovarajuća u sljedećim skupinama bolesnika:

- pedijatrijski bolesnici s beta-talasemijom major i preopterećenjem željezom zbog učestalih transfuzija krvi (≥ 7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita) u dobi od 2 do 5 godina,
- odrasli i pedijatrijski bolesnici s beta-talasemijom major i preopterećenjem željezom zbog neučestalih transfuzija krvi (< 7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita) u dobi od 2 godine i stariji,
- odrasli i pedijatrijski bolesnici s drugim vrstama anemija u dobi od 2 godine i stariji.

EXJADE je također indiciran za liječenje kroničnog preopterećenja željezom koje zahtijeva terapiju kelatorima željeza kad je terapija deferoksaminom kontraindicirana ili neodgovarajuća za bolesnike u dobi od 10 godina i starije sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom EXJADE mora započeti i dalje pratiti liječnik iskusan u liječenju kroničnog preopterećenja željezom.

Doziranje

Preopterećenje željezom izazvano transfuzijama

Preporučuje se započeti liječenje nakon transfuzije od približno 20 jedinica (oko 100 ml/kg) koncentrata eritrocita (KE) ili kada na temelju kliničkog praćenja postoji dokaz kroničnog preopterećenja željezom (npr. serumski feritin > 1000 $\mu\text{g/l}$). Doze (u mg/kg) se moraju izračunati i zaokružiti do najbliže doze cijele tablete.

Cilj terapije, koja se sastoji od kelacije željeza, je ukloniti količinu željeza primljenu transfuzijom i, po potrebi, smanjiti postojeće opterećenje željezom.

Nužan je oprez tijekom kelacijske terapije kako bi se rizik od prekomjerne kelacije sveo na najmanju moguću mjeru u svih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

U EU, lijekovi koji sadrže deferasiroks dostupni su na tržištu kao filmom obložene tablete i tablete za oralnu suspenziju pod različitim nazivom kao generičke alternative za lijek EXJADE. Zbog različitih farmakokinetičkih profila, potrebna je 30% niža doza EXJADE filmom obloženih tableta u usporedbi s preporučenom dozom EXJADE tableta za oralnu suspenziju (vidjeti dio 5.1).

Tablica 1 Preporučene doze za preopterećenje željezom izazvano transfuzijama

	Filmom obložene tablete	Transfuzije	Serumski feritin
Početna doza	14 mg/kg/dan	Nakon 20 jedinica (oko 100 ml/kg) KE-a	ili >1000 µg/l
Druge moguće početne doze	21 mg/kg/dan 7 mg/kg/dan	>14 ml/kg/mjesec KE-a (otprilike >4 jedinice/mjesec za odraslu osobu) <7 ml/kg/mjesec KE-a (otprilike <2 jedinice/mjesec za odraslu osobu)	
Za bolesnike dobro održavane na deferoksaminu	Jedna trećina doze deferoksamina		
Praćenje			Mjesečno
Ciljni raspon			500-1000 µg/l
Koraci u prilagodbi doze (svakih 3-6 mjeseci)	Povećanje 3,5 - 7 mg/kg/dan Do 28 mg/kg/dan		>2500 µg/l
	Smanjenje 3,5 - 7 mg/kg/dan U bolesnika liječenih dozama >21 mg/kg/dan - Kada se postigne cilj		≤2500 µg/l 500-1000 µg/l
Maksimalna doza	28 mg/kg/dan		
Razmatranje prekida			<500 µg/l

Početna doza

Preporučena početna dnevna doza EXJADE filmom obloženih tableta je 14 mg/kg tjelesne težine.

Početna dnevna doza EXJADE filmom obloženih tableta od 21 mg/kg može se razmotriti u bolesnika u kojih treba sniziti povišene razine željeza u tijelu, a koji također primaju više od 14 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita (približno >4 jedinice/mjesec za odraslog).

Početna dnevna doza EXJADE filmom obloženih tableta od 7 mg/kg može se razmotriti u bolesnika u kojih ne treba snižavati razine željeza u tijelu, a koji također primaju manje od 7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita (približno <2 jedinice/mjesec za odraslog). Mora se pratiti odgovor bolesnika i razmotriti povišenje doze ako se ne postigne dovoljna djelotvornost (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika u kojih je dobra regulacija već postignuta liječenjem deferoksaminom početna doza EXJADE filmom obloženih tableta može iznositi trećinu brojčane vrijednosti doze deferoksamina (npr. bolesnik koji prima 40 mg/kg/dan deferoksamina tijekom 5 dana na tjedan (ili ekvivalentno), može se prebaciti na početnu dnevnu dozu EXJADE filmom obloženih tableta od 14 mg/kg/dan). Kada to rezultira dnevnom dozom manjom od 14 mg/kg tjelesne težine, mora se pratiti odgovor bolesnika i razmotriti povećanje doze ako se ne postigne dovoljna djelotvornost (vidjeti dio 5.1).

Prilagodba doze

Preporučuje se pratiti vrijednost serumskog feritina svaki mjesec i, ukoliko je potrebno, dozu lijeka EXJADE filmom obložene tablete prilagođavati svakih 3 do 6 mjeseci, ovisno o trendovima kretanja serumskog feritina. Prilagodbe doze, ako je potrebno, se mogu provoditi u koracima po 3,5 do 7 mg/kg vodeći računa o individualnom odgovoru bolesnika i terapijskim ciljevima (održavanje ili smanjenje opterećenja željezom). U bolesnika neodgovarajuće kontroliranih dozama od 21 mg/kg (tj. razine feritina u serumu su stalno iznad 2500 µg/l i ne pokazuju trend opadanja tijekom vremena) može se razmotriti primjena doza do 28 mg/kg. Trenutačno se raspolaže tek ograničenim podacima iz provedenih kliničkih ispitivanja o dugotrajnoj djelotvornosti i sigurnosti EXJADE tableta za oralnu suspenziju pri dozama iznad 30 mg/kg (264 bolesnika koji su bili praćeni prosječno 1 godinu nakon povećavanja doze). Ako je pri dozama do 21 mg/kg (doza filmom obloženih tableta ekvivalentna dozi od 30 mg/kg tableta za oralnu suspenziju) postignuta vrlo slaba kontrola hemosideroze, moguće je da se zadovoljavajuća kontrola neće postići ni daljnjim povećanjem doze (na najviše 28 mg/kg) pa je u tom slučaju potrebno razmotriti druge mogućnosti liječenja. Ako se pri dozama iznad 21 mg/kg ne postigne zadovoljavajuća kontrola, liječenje takvim dozama se ne treba nastaviti i potrebno je razmotriti druge mogućnosti liječenja kad god je to moguće. Ne preporučuje se primjena doza iznad 28 mg/kg zbog ograničenog iskustva s dozama iznad te razine (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika liječenih dozama većim od 21 mg/kg treba razmotriti snižavanje doze u koracima od 3,5 do 7 mg/kg u slučaju kada je postignuta kontrola (npr. razine feritina u serumu su stalno ≤ 2500 µg/l i pokazuju trend opadanja tijekom vremena). U bolesnika u kojih je razina feritina u serumu dostigla cilj (obično između 500 i 1000 µg/l) treba se razmotriti snižavanje doze u koracima od 3,5 do 7 mg/kg kako bi se održale razine feritina u serumu unutar ciljnog raspona te kako bi se rizik od prekomjerne kelacije sveo na najmanju moguću mjeru. Ako feritin u serumu pada dosljedno ispod 500 µg/l treba se razmotriti prekid liječenja (vidjeti dio 4.4).

Sindromi talasemije neovisni o transfuziji

Kelacijska se terapija započinje kad postoji dokaz preopterećenja željezom (koncentracija željeza u jetri [LIC, engl. *liver iron concentration*] ≥ 5 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ili serumskog feritina dosljedno > 800 µg/l). LIC je preferirana metoda određivanja preopterećenja željezom koju treba primjenjivati kad god je to moguće. Nužan je oprez u svih bolesnika tijekom terapije kelatorima željeza kako bi se rizik prekomjerne kelacije sveo na najmanju moguću mjeru u svih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

U EU, lijekovi koji sadrže deferasiroks dostupni su na tržištu kao filmom obložene tablete i tablete za oralnu suspenziju pod različitim nazivom kao generičke alternative za lijek EXJADE. Zbog različitih farmakokinetičkih profila, potrebna je 30% niža doza EXJADE filmom obloženih tableta u usporedbi s preporučenom dozom EXJADE tableta za oralnu suspenziju (vidjeti dio 5.1).

Tablica 2 Preporučene doze za sindrome talasemije neovisne o transfuziji

	Filmom obložene tablete	Koncentracija željeza u jetri (LIC)*		Serumski feritin
Početna doza	7 mg/kg/dan	≥5 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre	ili	>800 µg/l
Praćenje				Mjesečno
Koraci u prilagodbi doze (svakih 3-6 mjeseci)	Povećanje 3,5 - 7 mg/kg/dan Smanjenje 3,5 - 7 mg/kg/dan	≥7 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre <7 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre	ili	>2000 µg/l ≤2000 µg/l
Maksimalna doza	14 mg/kg/dan Za odrasle osobe 7 mg/kg/dan Za pedijatrijske bolesnike 7 mg/kg/dan Za odrasle i pedijatrijske bolesnike	Nije procijenjeno	i	≤2000 µg/l
Prekid		<3 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre	ili	<300 µg/l
Ponovno liječenje		Nije preporučljivo		

*LIC je preferirana metoda određivanja preopterećenja željezom.

Početna doza

Preporučena početna dnevna doza EXJADE filmom obloženih tableta u bolesnika sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji je 7 mg/kg tjelesne težine.

Prilagodba doze

Preporučuje se pratiti vrijednost serumskog feritina svaki mjesec kako bi se procijenio bolesnikov odgovor na terapiju te rizik od prekomjerne kelacije sveo na najmanju moguću mjeru (vidjeti dio 4.4). Nakon svakih 3 do 6 mjeseci liječenja potrebno je razmotriti mogućnost povećanja doze za 3,5 do 7 mg/kg ako je u bolesnika LIC ≥7 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre, odnosno ako je serumski feritin dosljedno >2000 µg/l bez naznaka silaznog trenda, a bolesnik dobro podnosi lijek. Doze EXJADE filmom obloženih tableta iznad 14 mg/kg ne preporučuju se zbog toga što nema iskustva s dozama iznad te razine u bolesnika sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji.

U pedijatrijskih i odraslih bolesnika u kojih LIC nije utvrđen i serumski feritin je ≤2000 µg/l, doziranje EXJADE filmom obloženih tableta ne smije prelaziti 7 mg/kg.

U bolesnika u kojih je doza povećana na >7 mg/kg, preporučuje se smanjenje doze na 7 mg/kg ili manje kad je LIC <7 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ili je serumski feritin ≤2000 µg/l.

Prekid liječenja

Nakon što se postigne zadovoljavajuća razina željeza u tijelu (LIC <3 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ili serumski feritin <300 µg/l) liječenje je potrebno prekinuti. Nema dostupnih podataka o ponovnom liječenju bolesnika u kojih, nakon što je postignuta zadovoljavajuća razina željeza u organizmu, dođe do ponovne akumulacije željeza te se stoga ponovno liječenje ne može preporučiti.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (≥65 godina starosti)

Preporučeno doziranje za starije bolesnike je isto kao i gore opisano. U kliničkim ispitivanjima je u starijih bolesnika zabilježena viša učestalost nuspojava nego u mlađih bolesnika (osobito proljev) te ih se stoga mora pomno pratiti s obzirom na nuspojave, jer će možda biti potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Preopterećenje željezom izazvano transfuzijama:

Preporučeno doziranje za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 do 17 godina s transfuzijskim preopterećenjem željezom je isto kao i za odrasle bolesnike (vidjeti dio 4.2). Preporučuje se pratiti vrijednost serumskog feritina svaki mjesec kako bi se procijenio bolesnikov odgovor na terapiju te rizik od prekomjerne kelacije sveo na najmanju moguću mjeru (vidjeti dio 4.4). Pri izračunavanju doze mora se uzeti u obzir promjena tjelesne težine pedijatrijskih bolesnika tijekom vremena.

Izloženost lijeku u djece s transfuzijskim preopterećenjem željezom od 2 do 5 godina starosti niža je nego u odraslih (vidjeti dio 5.2). U toj se dobnoj skupini, stoga, može pokazati potrebnim primjenjivati više doze nego u odraslih. Početna doza, međutim, mora biti ista onoj za odrasle, a kasnije se može individualno titrirati.

Sindromi talasemije neovisni o transfuziji:

U pedijatrijskih bolesnika sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji doza EXJADE filmom obloženih tableta ne smije prelaziti 7 mg/kg. U tih je bolesnika ključno pažljivo praćenje LIC-a i serumskog feritina kako bi se izbjegla prekomjerna kelacija (vidjeti dio 4.4). Osim mjesečnog određivanja serumskog feritina, LIC je potrebno pratiti svaka 3 mjeseca kad je serumski feritin $\leq 800 \mu\text{g/l}$.

Djeca od rođenja do 23 mjeseca:

Sigurnost i djelotvornost lijeka EXJADE u djece u dobi od rođenja do 23 mjeseca nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

EXJADE nije ispitan u bolesnika s oštećenjem bubrega te je kontraindiciran u bolesnika s procijenjenim klirensom kreatinina $< 60 \text{ ml/min}$ (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Bolesnici s oštećenjem jetre

EXJADE se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij C). U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij B) dozu treba značajno sniziti nakon čega slijedi progresivno povećavanje doze do granice od 50% preporučene doze za bolesnike s normalnom jetrenom funkcijom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). EXJADE se mora primjenjivati s oprezom u tih bolesnika. U svih bolesnika mora se pratiti funkcija jetre prije liječenja, zatim svaka 2 tjedna tijekom prvog mjeseca liječenja, a nakon toga svaki mjesec (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Filmom obložene tablete treba progutati cijele uz malo vode. Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, filmom obložene tablete mogu se zdrobiti i primijeniti posipanjem cijele doze na meku hranu, npr. jogurt ili jabučnu kašu (pire od jabuke). Cijela doza se mora odmah uzeti i ne smije se pohraniti za buduću primjenu.

Filmom obložene tablete moraju se uzimati jedanput na dan, po mogućnosti u isto vrijeme svakog dana i mogu se uzeti na prazan želudac ili uz lagani obrok (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kombinacija s drugim terapijama kelacije željeza jer sigurnost tih kombinacija nije ustanovljena (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s procijenjenim klirensom kreatinina <60 ml/min.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Funkcija bubrega

Deferasiroks je ispitivan samo u bolesnika čije su vrijednosti kreatinina u serumu na početku liječenja bile unutar granica normalnog raspona odgovarajućeg za dob.

Tijekom kliničkih ispitivanja u otprilike 36% bolesnika dogodila su se povišenja serumskog kreatinina za >33% kod ≥ 2 uzastopne provjere, katkada i iznad gornje granice normalnog raspona. Vrijednosti su bile ovisne o dozi. U oko dvije trećine bolesnika s povišenim serumskim kreatininom, one su se bez prilagodbe doze vratile ispod razine od 33%. U preostale trećine bolesnika povišene vrijednosti serumskog kreatinina nisu uvijek reagirale na smanjenje doze ni prekid doziranja. U nekim je slučajevima bila zapažena samo stabilizacija vrijednosti serumskog kreatinina nakon smanjenja doze. Nakon stavljanja deferasiroksa u promet prijavljeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.8). U nekim slučajevima nakon stavljanja lijeka u promet pogoršanje funkcije bubrega je dovelo do zatajenja bubrega koje je zahtijevalo privremenu ili trajnu dijalizu.

Uzroci porasta serumskog kreatinina nisu razjašnjeni. Stoga treba obratiti posebnu pozornost na praćenje serumskog kreatinina u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji smanjuju bubrežnu funkciju te u bolesnika koji primaju visoke doze deferasiroksa i/ili manju količinu transfuzija (<7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita ili <2 jedinice/mjesec u odraslih). Premda u kliničkim ispitivanjima nije bilo opaženo povećanje bubrežnih štetnih događaja nakon postupnog povećavanja doza EXJADE tableta za oralnu suspenziju iznad 30 mg/kg, ne može se isključiti povećani rizik bubrežnih štetnih događaja uz filmom obložene tablete u dozama iznad 21 mg/kg.

Prije početka terapije preporučuje se određivanje serumskog kreatinina u duplikatu. **Serumski kreatinin, klirens kreatinina** (u odraslih procijenjen Cockcroft-Gaultovom ili MDRD formulom, a u djece Schwartzovom formulom) i/ili razine cistatina C u plazmi **trebaju se pratiti prije terapije, svaki tjedan tijekom prvog mjeseca nakon početka ili modifikacije terapije lijekom EXJADE (uključujući promjenu formulacije lijeka), a zatim jednom mjesečno**. Bolesnici s već postojećim bubrežnim poremećajima i bolesnici koji primaju lijekove koji smanjuju funkciju bubrega mogu imati veći rizik od komplikacija. Nužan je oprez kako bi se održala odgovarajuća hidracija u bolesnika koji razvijaju proljev ili povraćanje.

Nakon stavljanja lijeka u promet bili su prijavljeni slučajevi metaboličke acidoze koja se javljala tijekom liječenja deferasiroksom. Većina tih bolesnika imala je oštećenje bubrega, bubrežnu tubulopatiju (Fanconijev sindrom) ili proljev, ili stanja kod kojih je acido-bazna neravnoteža poznata komplikacija. U toj populaciji se acido-bazna ravnoteža mora pratiti kako je klinički indicirano. U bolesnika koji razvijaju metaboličku acidozu mora se razmotriti prekid terapije lijekom EXJADE.

Nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih deferasiroksom, uglavnom djece, bili su prijavljeni slučajevi teških oblika bubrežne tubulopatije (kao što je Fanconijev sindrom) te zatajenja bubrega povezani s promjenama svijesti u sklopu hiperamonemične encefalopatije. Preporučuje se razmatranje hiperamonemične encefalopatije i mjerenje razina amonijaka u bolesnika u kojih dođe do neobjašnjivih promjena mentalnog stanja tijekom terapije lijekom EXJADE.

Tablica 3 Prilagođavanje doze i prekid liječenja u slučaju praćenja funkcije bubrega

	Serumski kreatinin		Klirens kreatinina
Prije terapije	dvaput (2x)	i	jednom (1x)
Kontraindicirano			<60 ml/min
Praćenje			
- Prvi mjesec nakon uvođenja terapije ili izmjene doze (uključujući promjenu formulacije lijeka)	tjedno	i	tjedno
- Poslije toga	mjesečno	i	mjesečno
Smanjenje dnevne doze za 7 mg/kg/dan (formulacija filmom obloženih tableta), <i>ako su sljedeći bubrežni parametri uočeni tijekom dva uzastopna posjeta te se ne mogu pripisati drugim uzrocima</i>			
Odrasli bolesnici	>33% iznad prosjeka prije liječenja	i	smanjen <DGN-a* (<90 ml/min)
Pedijatrijski bolesnici	> GGN-a prikladnog za godine**	i/ili	smanjen <DGN-a* (<90 ml/min)
Nakon smanjenja doze, prekida liječenja, ako			
Odrasli i pedijatrijski bolesnici	ostaje >33% iznad prosjeka prije liječenja	i/ili	smanjen <DGN-a* (<90 ml/min)
*DGN: donja granica normalnog raspona **GGN: gornja granica normalnog raspona			

Liječenje se može ponovno uvesti ovisno o individualnim kliničkim okolnostima.

Smanjenje doze ili prekid liječenja može se također razmatrati ako se pojave abnormalnosti u razinama markera bubrežne tubularne funkcije i/ili prema kliničkoj indikaciji:

- proteinurija (pretraga se treba provesti prije terapije i mjesečno poslije toga)
- glikozurija u osoba koje nemaju šećernu bolest, niske razine natrija, fosfata, magnezija ili urata u serumu, fosfaturija, aminoacidurija (pratiti po potrebi).

Bubrežna tubulopatija je uglavnom prijavljivana u djece i adolescenata s beta-talasemijom liječenih EXJADE-om.

Bolesnike treba uputiti nefrologu te razmotriti dodatne specijalističke preglede (poput biopsije bubrega) ukoliko, unatoč smanjenju doze ili prekidu liječenja, dođe do sljedećeg:

- serumski kreatinin ostaje značajno povišen i
- trajna abnormalnost drugog markera bubrežne funkcije (npr. proteinurija, Fanconijev sindrom).

Funkcija jetre

U bolesnika liječenih deferasiroksom opažena su povišenja vrijednosti testova jetrene funkcije. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi zatajenja jetre, od kojih su neki bili fatalni. U bolesnika liječenih deferasiroksom, osobito djece, može doći do teških oblika povezanih s promjenama svijesti u sklopu hiperamonemične encefalopatije. Preporučuje se razmatranje hiperamonemične encefalopatije i mjerenje razina amonijaka u bolesnika u kojih dođe do neobjašnjivih promjena mentalnog stanja tijekom terapije lijekom Exjade. Potrebno je paziti na održavanje odgovarajuće hidracije u bolesnika u kojih dođe do deplecije volumena (npr. uslijed proljeva ili povraćanja), osobito u djece s akutnom bolešću. Većina izvještaja o zatajenju jetre je uključivala bolesnike koji su imali značajne komorbiditete, uključujući već postojeća kronična stanja vezana uz jetru (uključujući cirozu i hepatitis C) te višeorgansko zatajenje. Uloga deferasiroksa kao faktora koji doprinosi ili pogoršava ovo stanje ne može se isključiti (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se provjeriti serumske transaminaze, bilirubin i alkalnu fosfatazu prije početka liječenja, svaka 2 tjedna tijekom prvog mjeseca te nakon toga jednom mjesečno. Uočili li se ustrajno i progresivno povećanje razina serumskih transaminaza koje se ne može pripisati drugim uzrocima, primjena lijeka EXJADE mora se prekinuti. Nakon što se otkrije uzrok abnormalnosti testova jetrene funkcije, ili nakon povrata na normalne razine, može se razmotriti ponovno oprezno uvođenje liječenja nižom dozom, koja se postupno može povećavati.

EXJADE se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij C) (vidjeti dio 5.2).

Tablica 4 Sažetak sigurnosnih preporuka za praćenje

Pretrage	Učestalost
Serumski kreatinin	Dva puta prije terapije. Tjedno tijekom prvog mjeseca terapije ili nakon izmjene doze (uključujući promjenu formulacije lijeka). Poslije toga mjesečno.
Klirens kreatinina i/ili cistatin C u plazmi	Prije terapije. Tjedno tijekom prvog mjeseca terapije ili nakon izmjene doze (uključujući promjenu formulacije lijeka). Poslije toga mjesečno.
Proteinurija	Prije terapije. Poslije toga mjesečno
Ostali markeri tubularne funkcije bubrega (poput glikozurije u bolesnika koji nisu dijabetičari i niske razine serumskog kalija, fosfata, magnezija ili urata, fosfaturije, aminoacidurije)	Po potrebi.
Serumske transaminaze, bilirubin, alkalna fosfataza	Prije terapije. Svaka 2 tjedna tijekom prvog mjeseca terapije. Poslije toga mjesečno.
Ispitivanje sluha i vida	Prije terapije. Poslije toga godišnje.
Tjelesna težina, visina i spolni razvoj	Prije terapije. Godišnje u pedijatrijskih bolesnika.

U bolesnika s kratkim očekivanim trajanjem života (npr. mijelodisplastični sindromi visokog rizika), osobito ako druge istodobne bolesti mogu povećati rizik od štetnih događaja, korist primjene lijeka EXJADE može biti ograničena i može biti manja od rizika. Kao posljedica toga, u tih se bolesnika ne preporučuje liječenje lijekom EXJADE.

Oprez je nužan pri primjeni u starijih bolesnika zbog viših učestalosti nuspojava (osobito proljeva).

Podaci o primjeni u djece s talasemijom neovisnoj o transfuziji vrlo su ograničeni (vidjeti dio 5.1). Zbog toga je terapiju lijekom EXJADE u pedijatrijskoj populaciji potrebno pažljivo pratiti kako bi se otkrile nuspojave i pratilo opterećenje željezom. Osim toga, prije primjene lijeka EXJADE u liječenju djece s talasemijom neovisnoj o transfuziji u kojih je došlo do teškog preopterećenja željezom, liječnik mora biti svjestan da posljedice dugotrajne izloženosti u tih bolesnika trenutačno nisu poznate.

Poremećaji probavnog sustava

U bolesnika koji primaju deferasiroks, uključujući djecu i adolescente, prijavljene su ulceracije i krvarenja u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta. U nekih bolesnika opažene su višestruki ulkusi (vidjeti dio 4.8). Postoje izvještaji o ulkusima zakompliciranim s perforacijama probavnog sustava. Također, bila su prijavljena gastrointestinalna krvarenja sa smrtnim ishodom, osobito u starijih bolesnika sa zloćudnim hematološkim bolestima i/ili niskim brojem trombocita. Liječnici i bolesnici moraju stalno paziti na znakove i simptome koji upućuju na gastrointestinalne ulceracije i krvarenja tijekom terapije lijekom EXJADE. U slučaju gastrointestinalne ulceracije ili krvarenja, potrebno je prekinuti primjenu lijeka EXJADE i odmah započeti dodatne pretrage i liječenje. Nužan je oprez u bolesnika koji uzimaju EXJADE u kombinaciji s lijekovima koje imaju dokazani ulcerogeni potencijal, poput nesteroidnih protuupalnih lijekova, kortikosteroida ili oralnih bisfosfonata, u bolesnika koji primaju antikoagulanse, kao i u bolesnika s brojem trombocita ispod $50\ 000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/l$) (vidjeti dio 4.5).

Poremećaji kože

Tijekom liječenja lijekom EXJADE moguća je pojava kožnih osipa. Osipi u većini slučajeva prolaze spontano. Ako se pokaže potrebnim prekinuti liječenje, ono se može ponovo nastaviti, nakon što osip prođe, nižom dozom koja se postupno povećava. U teškim slučajevima ponovno uvođenje lijeka može biti provedeno u kombinaciji s peroralnim steroidima tijekom kraćega perioda primjene. Prijavljene su teške kožne nuspojave uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne. Ako se sumnja na bilo kakvu tešku kožnu nuspojavu, primjenu lijeka EXJADE potrebno je odmah prekinuti i ne smije se ponovno započeti. Kod propisivanja lijeka bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome teških kožnih reakcija te ih pažljivo nadzirati.

Reakcije preosjetljivosti

U bolesnika koji primaju deferasiroks prijavljeni su slučajevi ozbiljnih reakcija preosjetljivosti (poput anafilaksije i angioedema), pri čemu se nastup reakcija u većini slučajeva događa unutar prvog mjeseca liječenja (vidjeti dio 4.8). Ako nastupe takve reakcije, primjena lijeka EXJADE se treba prekinuti i poduzeti odgovarajuće medicinske intervencije. Deferasiroks se ne smije ponovno uvesti u bolesnika koji su doživjeli reakciju preosjetljivosti zbog rizika od anafilaktičkog šoka (vidjeti dio 4.3).

Vid i sluh

Prijavljeni su poremećaji sluha (slabiji sluh) i vida (zamućenja leće) (vidjeti dio 4.8). Testiranje sluha i vida (uključujući fundoskopiju) preporučuje se prije početka liječenja i zatim u redovitim vremenskim razmacima (svakih 12 mjeseci). Ako se tijekom liječenja uoče poremećaji može se razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja.

Poremećaji krvi

Nakon stavljanja lijeka u promet bili su prijavljeni slučajevi leukopenije, trombocitopenije ili pancitopenije (ili pogoršanja tih citopenija) i pogoršanja anemije u bolesnika liječenih deferasiroksom. Većina tih bolesnika je imala prethodne hematološke poremećaje koji su često povezani sa zatajenjem koštane srži. Međutim, ne može se isključiti uloga u doprinosu ili pogoršanju ovih stanja. U bolesnika koji su razvili neobjašnjivu citopeniju treba razmotriti prekid liječenja.

Druga razmatranja

Preporučuje se praćenje serumskog feritina jednom mjesečno zbog procjene bolesnikova odgovora na terapiju te radi izbjegavanja prekomjerne kelacije (vidjeti dio 4.2). Preporučuje se smanjenje doze ili pažljivije praćenje bubrežne i jetrene funkcije te razina serumskog feritina tijekom razdoblja liječenja visokim dozama i kada su razine serumskog feritina blizu ciljnom rasponu. Ako serumski feritin stalno pada ispod 500 µg/l (kod transfuzijskog preopterećenja željezom) ili ispod 300 µg/l (kod sindroma talasemije neovisne o transfuziji), treba se razmotriti prekid liječenja.

Rezultate testova serumskog kreatinina, serumskog feritina i serumskih transaminaza potrebno je bilježiti i redovito procjenjivati trendove kretanja tih vrijednosti.

U dva klinička ispitivanja rast i spolni razvoj pedijatrijskih bolesnika liječenih deferasiroksom u trajanju do 5 godina nije bio oštećen (vidjeti dio 4.8). Međutim, kao opću mjeru predostrožnosti, pri liječenju pedijatrijskih bolesnika s preopterećenjem željezom zbog transfuzije potrebno je pratiti tjelesnu težinu, visinu i spolni razvoj prije terapije i u redovitim vremenskim razmacima (svakih 12 mjeseci).

Disfunkcija srca poznata je komplikacija teškog preopterećenja željezom. U bolesnika s teškim preopterećenjem željezom potrebno je, pri dugotrajnom liječenju lijekom EXJADE, pratiti funkciju srca.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sigurnost deferasiroksa u kombinaciji s drugim kelatorima željeza nije utvrđena. Stoga se lijek ne smije kombinirati s drugim terapijama kelacije željeza (vidjeti dio 4.3).

Interakcija s hranom

C_{max} deferasiroksa filmom obloženih tableta bila je povećana (za 29%) kada se lijek uzimao s obrokom s visokim sadržajem masnoća. EXJADE filmom obložene tablete mogu se uzimati ili na prazan želudac ili uz lagani obrok, po mogućnosti svakoga dana u isto vrijeme (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Lijekovi koji mogu smanjiti sistemska izloženost lijeku EXJADE

Metabolizam deferasiroksa ovisi o UGT-enzimima. U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena deferasiroksa (jednokratna doza od 30 mg/kg, formulacija tablete za oralnu suspenziju) i potentnog UGT induktora, rifampicina (ponovljena doza od 600 mg/dan) dovela je do smanjene izloženosti deferasiroksa za 44% (90% CI: 37% - 51%). Zbog toga, istodobna primjena lijeka EXJADE s potentnim UGT-induktorima (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir) može imati za posljedicu smanjenje djelotvornosti lijeka EXJADE. Tijekom i nakon primjene kombinacije potrebno je pratiti serumski feritin u bolesnika te prilagoditi dozu lijeka EXJADE ako je potrebno.

Kolestiramin je značajno smanjio izloženost deferasiroksa u mehanicističkom ispitivanju provedenom kako bi se odredio stupanj enterohepatičkoga kruženja (vidjeti dio 5.2).

Interakcija s midazolamom i drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena deferasiroks tableta za oralnu suspenziju i midazolama (test supstrat za CYP3A4) rezultirala je smanjenjem izloženosti midazolamu za 17% (90% CI: 8% - 26%). U kliničkom okruženju, ovaj učinak može biti jače izražen. Stoga je zbog mogućeg smanjenja djelotvornosti nužan oprez kada se deferasiroks kombinira s lijekovima koji se metaboliziraju preko CYP3A4 (npr. ciklosporin, simvastatin, hormonski kontraceptivni lijekovi, bepridil, ergotamin).

Interakcija s repaglinidom i drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2C8

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena deferasiroksa kao umjerenog inhibitora CYP2C8 (30 mg/kg dnevno, formulacija tablete za oralnu suspenziju) s repaglinidom, supstratom CYP2C8, u jednokratnoj dozi od 0,5 mg, povećala je AUC repaglinida za oko 2,3 puta (90% CI [2,03 2,63]) i C_{max} repaglinida za 1,6 puta (90% CI [1,42 1,84]). Budući da interakcija nije bila ustanovljena s dozama višim od 0,5 mg repaglinida, treba izbjegavati istodobnu primjenu deferasiroksa s repaglinidom. Ako se čini da je ta kombinacija neophodna, treba oprezno pratiti kliničke znakove i glukozu u krvi (vidjeti dio 4.4). Ne može se isključiti interakcija između deferasiroksa i drugih supstrata CYP2C8 kao što je paklitaksel.

Interakcija s teofilinom i drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP1A2

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena deferasiroksa kao inhibitora CYP1A2 (ponovljene doze od 30 mg/kg/dan, formulacija tablete za oralnu suspenziju) i supstrata CYP1A2 teofilina (jednokratna doza od 120 mg) rezultirala je povećanjem AUC teofilina za 84% (90% CI: 73% do 95%). C_{max} se nije mijenjao nakon jednokratne doze, ali s kroničnim doziranjem očekuje se povećanje C_{max} teofilina. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena deferasiroksa s teofilinom. Ako se deferasiroks i teofilin primjenjuju istodobno treba razmotriti praćenje koncentracije teofilina i smanjenje doze teofilina. Ne mogu se isključiti interakcije između deferasiroksa i drugih supstrata CYP1A2. Za lijekove koje se metaboliziraju uglavnom putem CYP1A2 te imaju uzak terapijski indeks (npr. klozapin, tizanidin) vrijede iste preporuke kao i za teofilin.

Druge informacije

Istodobna primjena deferasiroksa i antacida koji sadrže aluminij nije formalno ispitana. Premda je afinitet deferasiroksa za aluminij niži nego za željezo, ne preporučuje se uzimati deferasiroks tablete istodobno s antacidima koji sadrže aluminij.

Istodobna primjena deferasiroksa s lijekovima koji imaju dokazan ulcerogeni potencijal, poput nesteroidnih protuupalnih lijekova (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u visokoj dozi), kortikosteroida ili oralnih bisfosfonata može povećati rizik od gastrointestinalne toksičnosti (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena deferasiroksa s antikoagulansima također može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja. Kada se deferasiroks kombinira s tim lijekovima nužno je pažljivo kliničko praćenje.

Istodobna primjena deferasiroksa i busulfana imala je za posljedicu povećanje izloženosti busulfanu (AUC), ali mehanizam interakcije nije jasan. Ako je moguće, potrebno je ocijeniti farmakokinetiku (AUC, klirens) testne doze busulfana kako bi se omogućila prilagodba doze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje klinički podaci o izloženosti deferasiroksu u trudnoći. Ispitivanja na životinjama pokazala su određenu reproduktivnu toksičnost pri dozama toksičnima za gravidne ženke (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Kao mjera opreza, ne preporučuje se primjenjivati EXJADE tijekom trudnoće, osim ako to nije posve neophodno.

EXJADE može smanjiti djelotvornost hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.5). Ženama u reproduktivnoj dobi se preporučuje korištenje dodatne ili zamjenske nehormonske metode kontracepcije tijekom primjene lijeka EXJADE.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se deferasiroks brzo i opsežno izlučuje u mlijeko ženki. Nije uočen učinak na potomstvo. Nije poznato izlučuje li se deferasiroks u majčino mlijeko u ljudi. Tijekom primjene lijeka EXJADE ne preporučuje se dojenje.

Plodnost

Ne postoje dostupni podaci o utjecaju na plodnost u ljudi. U životinja nisu uočene nuspojave na plodnost mužjaka ni ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

EXJADE malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici u kojih se javlja omaglica kao manje česta nuspojava moraju biti oprezni pri upravljanju vozilima ili radu na strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene reakcije u provedenim kliničkim ispitivanjima tijekom kroničnog liječenja deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika uključuju gastrointestinalne tegobe (uglavnom mučnina, povraćanje, proljev ili bol u trbuhu) i kožni osip. Proljev je češće prijavljen u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 5 godina i u starijih bolesnika. Te reakcije su ovisne o dozi, uglavnom su blage do umjerene, općenito prolazne i većinom nestaju i uz nastavak liječenja.

Tijekom kliničkih ispitivanja, uočena su povišenja serumskog kreatinina ovisna o dozi u oko 36% bolesnika, iako je većina ostala unutar normalnog raspona. Smanjenja u srednjoj vrijednosti klirensa kreatinina zapažena su i u pedijatrijskih i u odraslih bolesnika s beta-talasemijom i preopterećenjem željezom tijekom prve godine liječenja, no postoji dokaz da se on ne smanjuje dalje u narednim godinama liječenja. Prijavljena su povišenja jetrenih transaminaza. Preporučuje se napraviti rasporede sigurnosnog praćenja za bubrežne i jetrene parametre. Poremećaji sluha (slabiji sluh) i vida (zamućenja leće) su manje česti te se također preporučuju godišnji kontrolni pregledi (vidjeti dio 4.4).

Uz primjenu lijeka EXJADE prijavljene su teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su podijeljene prema učestalosti na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 5

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Nepoznato:	pancitopenija ¹ , trombocitopenija ¹ , pogoršanje anemije ¹ , neutropenija ¹
Poremećaji imunološkog sustava	
Nepoznato:	reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i angioedem) ¹
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Nepoznato:	metabolička acidoza ¹
Psihijatrijski poremećaji	
Manje često:	anksioznost, poremećaj spavanja
Poremećaji živčanog sustava	
Često:	glavobolja
Manje često:	omaglica
Poremećaji oka	
Manje često:	katarakta, makulopatija
Rijetko:	optički neuritis
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često:	gluhoća
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Manje često:	laringealna bol
Poremećaji probavnog sustava	
Često:	proljevanje, konstipacija, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, distenzija abdomena, dispepsija
Manje često:	gastrointestinalno krvarenje, želučani ulkus (uključujući višestruke ulkuse), duodenalni ulkus, gastritis
Rijetko:	ezofagitis
Nepoznato:	gastrointestinalna perforacija ¹ , akutni pankreatitis ¹
Poremećaji jetre i žuči	
Često:	povišene transaminaze
Manje često:	hepatitis, kolelitijaza
Nepoznato:	zatajenje jetre ^{1, 2}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često:	osip, svrbež
Manje često:	poremećaj pigmentacije
Rijetko:	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Nepoznato:	Stevens-Johnsonov sindrom ¹ , hipersenzitivni vaskulitis ¹ , urtikarija ¹ , multififormni eritem ¹ , alopecija ¹ , toksična epidermalna nekroliza (TEN) ¹
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Vrlo često:	povišen kreatinin u krvi
Često:	proteinurija
Manje često:	poremećaj bubrežnih tubula ² (stečeni Fanconijev sindrom), glikozurija
Nepoznato:	akutno zatajenje bubrega ^{1, 2} , tubulointersticijski nefritis ¹ , nefrolitijaza ¹ , bubrežna tubularna nekroza ¹
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često:	pireksija, edem, umor

¹ Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. One su dobivene iz izvještaja nastalih spontanom prijavljivanjem za koje nije uvijek moguće pouzdano ustanoviti učestalost ili uzročnu povezanost s izloženošću lijeku.

² Bili su prijavljeni teški oblici povezani s promjenama svijesti u sklopu hiperamonemične encefalopatije.

Opis odabranih nuspojava

Žučni kamenci i srodni poremećaji žuči prijavljeni su u oko 2% bolesnika. Povišenja jetrenih transaminaza prijavljena su kao nuspojave u 2% bolesnika. Povišenja transaminaza veća za 10 puta od gornje granice normalnog raspona, koja upućuju na hepatitis, bila su manje česta (0,3%). Nakon stavljanja deferasiroksa u promet prijavljeni su slučajevi zatajenja jetre, ponekad sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4). Također, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su i slučajevi metaboličke acidoze. Većina tih bolesnika imala je oštećenje bubrega, bubrežnu tubulopatiju (Fanconijev sindrom) ili proljev, ili stanja kod kojih je acido-bazna neravnoteža poznata komplikacija (vidjeti dio 4.4). Zabilježeni su slučajevi ozbiljnog akutnog pankreatitisa bez dokumentiranih podležećih stanja žuči. Kao i kada je riječ o liječenju ostalim kelatorima željeza, gubitak sluha u području visokih frekvencija i zamućenja leće (rani stadij katarakte) su manje često opaženi u bolesnika liječenih deferasiroksom (vidjeti dio 4.4).

Klirens kreatinina pri preopterećenju željezom izazvanom transfuzijama

U retrospektivnoj meta-analizi 2102 odrasla i pedijatrijska bolesnika s beta-talasemijom s preopterećenjem željezom izazvanim transfuzijama koji su liječeni deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju u dva randomizirana i četiri otvorena ispitivanja u trajanju do pet godina, zapažena je srednja vrijednost smanjenja klirensa kreatinina od 13,2% u odraslih bolesnika (95% CI: -14,4% do -12,1%; n=935) i 9,9% (95% CI: -11,1% do -8,6%; n=1142) u pedijatrijskih bolesnika tijekom prve godine liječenja. U 250 bolesnika koji su praćeni do pet godina nije primijećeno daljnje smanjenje u srednjim razinama klirensa kreatinina.

Kliničko ispitivanje u bolesnika sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji

U jednogodišnjem ispitivanju u bolesnika sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji i s preopterećenjem željezom (tablete za oralnu suspenziju u dozi od 10 mg/kg/dan), najčešći štetni događaji povezani s ispitivanim lijekom bili su proljev (9,1%), osip (9,1%) i mučnina (7,3%). Abnormalne vrijednosti serumskog kreatinina bile su prijavljene u 5,5%, a klirensa kreatinina u 1,8% bolesnika. Povišenja jetrenih transaminaza za više od 2 puta od početnih vrijednosti odnosno za više od 5 puta od gornje granice normale prijavljena su u 1,8% bolesnika.

Pedijatrijska populacija

U dva klinička ispitivanja rast i spolni razvoj pedijatrijskih bolesnika liječenih deferasiroksom u trajanju do 5 godina nije bio oštećen (vidjeti dio 4.4).

Proljev je češće prijavljen u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 5 godina, nego u starijih bolesnika.

Bubrežna tubulopatija prijavljena je uglavnom u djece i adolescenata s beta-talasemijom liječenih deferasiroksom. U izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet pojavio se visok udio slučajeva metaboličke acidoze u djece u kontekstu Fanconijevog sindroma.

Prijavljen je akutni pankreatitis, naročito u djece i adolescenata.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Rani znakovi akutnog predoziranja manifestiraju se učincima na probavni sustav poput boli u abdomenu, proljeva, mučnine i povraćanja. Bili su prijavljeni jetreni i bubrežni poremećaji, uključujući slučajeve povišenja jetrenih enzima i kreatinina čije su se vrijednosti vratile u normalu nakon prestanka liječenja. Pogrešno primijenjena jednokratna doza od 90 mg/kg dovela je do Fanconijevog sindroma koji se povukao nakon liječenja.

Nema specifičnog antidota za deferasiroks. Za zbrinjavanje predoziranja mogli bi biti indicirani standardni postupci kao i simptomatsko liječenje, ovisno o tome što je prikladno s medicinskog stajališta.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: kelatori željeza, ATK oznaka: V03AC03

Mehanizam djelovanja

Deferasiroks je visoko selektivan kelator za željezo (III), djelotvoran pri peroralnoj primjeni. To je trovalentni ligand koji veže željezo visokim afinitetom u omjeru 2:1. Deferasiroks pospješuje izlučivanje željeza, prvenstveno stolicom. Afinitet deferasiroksa za cink i bakar je slab te ne uzrokuje stalno niske razine tih metala u serumu.

Farmakodinamički učinci

U ispitivanju metaboličke ravnoteže željeza u odraslih bolesnika s talasemijom i preopterećenjem željezom srednja vrijednost neto izlučenog željeza pri dnevnim dozama deferasiroksa od 10, 20, odnosno 40 mg/kg (formulacija tablete za oralnu suspenziju) iznosila je 0,119, 0,329, odnosno 0,445 mg Fe/kg tjelesne težine/dan.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja kliničke djelotvornosti provedena su s EXJADE tabletama za oralnu suspenziju (niže navedeno kao „deferasiroks“). U usporedbi s deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju, doza deferasiroks filmom obloženih tableta je 30 % niža od doze tableta za oralnu suspenziju, zaokruženo na najbližu cijelu tabletu (vidjeti dio 5.2).

Deferasiroks je ispitivan u 411 odraslih (dob ≥ 16 godina) i 292 pedijatrijska (u dobi od 2 do < 16 godina) bolesnika s kroničnim preopterećenjem željezom zbog transfuzija krvi. 52 pedijatrijska bolesnika bila su u dobi od 2 do 5 godina. Podležuća stanja, zbog kojih je bila nužna transfuzija, uključivala su beta-talasemiju, bolest srpastih stanica i druge nasljedne i stečene anemije (mijelodisplastični sindromi [MDS], Diamond-Blackfanov sindrom, aplastična anemija i ostale vrlo rijetke anemije).

Dnevno liječenje deferasiroksom u formulaciji tablete za oralnu suspenziju u dozama od 20 i 30 mg/kg tijekom jedne godine u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s beta-talasemijom koji su često primali transfuzije dovelo je do smanjenja pokazatelja ukupnog željeza u tijelu; koncentracija željeza u jetri smanjila se prosječno za -0,4, odnosno za -8,9 mg Fe/g jetre (suha težina (st) biopsijskog materijala), a serumski feritin smanjio se u prosjeku za -36, odnosno za -926 $\mu\text{g/l}$. Pri istim dozama omjeri izlučenog željeza: unesenog željeza bili su 1,02 (ukazuje na neto ravnotežu željeza) i 1,67 (ukazuje na neto uklanjanje željeza). Deferasiroks je slične odgovore izazvao i u bolesnika s preopterećenjem željezom i ostalim anemijama. Dnevnim dozama od 10 mg/kg (formulacija tablete za oralnu suspenziju) tijekom jedne godine mogle su se održavati razine željeza u jetri i serumskog feritina te inducirati neto ravnotežu željeza u bolesnika koji su primali rijetke transfuzije ili eksangvinotransfuzije. Serumski feritin određivan jednom mjesečno odražavao je promjene u koncentraciji željeza u jetri, što upućuje na zaključak da se trendovi promjena serumskog feritina mogu koristiti za praćenje odgovora na terapiju. Ograničeni klinički podaci (29 bolesnika s normalnom funkcijom srca prije početka liječenja) dobiveni pomoću magnetske rezonancije (MRI) upućuju na zaključak da liječenje deferasiroksom u dozama od 10-30 mg/kg/dan (formulacija tablete za oralnu suspenziju) tijekom 1 godine može također smanjiti razine željeza u srcu (prosječno povećanje MRI T2* s 18,3 na 23,0 milisekunde).

Glavna analiza rezultata ključnog komparativnog kliničkog ispitivanja na 586 bolesnika s beta-talasemijom i transfuzijskim preopterećenjem željezom nije dokazala neinferiornost deferasiroks tableta za oralnu suspenziju u odnosu na deferoksamin kada je u analizu bila uključena cijela populacija bolesnika. *Post hoc* analiza ovog ispitivanja je pokazala da su mjerila neinferiornosti, čini se, bila zadovoljena u podskupini bolesnika s koncentracijom željeza u jetri ≥ 7 mg Fe/g suhe težine liječenih deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju (20 i 30 mg/kg) ili deferoksaminom (35 do ≥ 50 mg/kg). Međutim, u bolesnika s koncentracijom željeza u jetri < 7 mg Fe/g suhe težine liječenih deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju (5 i 10 mg/kg) ili deferoksaminom (20 do 35 mg/kg) neinferiornost nije potvrđena zbog neravnoteže u doziranju dvaju kelatora. Ta neravnoteža se dogodila jer su bolesnici liječeni deferoksaminom mogli nastaviti uzimati dozu koju su primali i prije kliničkog ispitivanja, čak i ako je ta doza bila viša od one definirane protokolom. U tom ključnom kliničkom ispitivanju sudjelovalo je 56 bolesnika mlađih od 6 godina, od kojih je njih 28 primalo deferasiroks tablete za oralnu suspenziju.

Pretklinička i klinička ispitivanja pokazala su, čini se, da bi deferasiroks tablete za oralnu suspenziju mogle biti jednako aktivne kao i deferoksamin ako bi se primjenjivale u omjeru doza 2:1 (tj. doza deferasiroks tableta za oralnu suspenziju trebala bi iznositi polovicu brojčane vrijednosti doze deferoksamina). Za deferasiroks filmom obložene tablete može se razmotriti omjer doza 3:1 (tj. doza deferasiroks filmom obloženih tableta koja iznosi trećinu brojčane vrijednosti doze deferoksamina). Međutim, ta preporuka o doziranju nije provjerena prospektivnim kliničkim ispitivanjima.

Osim toga, u bolesnika s različitim rijetkim anemijama ili s bolešću srpastih stanica koji su imali koncentraciju željeza u jetri ≥ 7 mg Fe/g suhe težine, primjenom deferasiroks tableta za oralnu suspenziju u dozama do 20 i 30 mg/kg postignuto je sniženje koncentracije željeza u jetri i serumskog feritina usporedivo s onim postignutim u bolesnika s beta-talasemijom.

Placebom kontrolirano randomizirano ispitivanje provedeno je na 225 bolesnika s MDS-om (niski/srednji-1 rizik) i preopterećenjem željezom izazvano transfuzijama. Rezultati ove studije ukazuju da postoji pozitivan utjecaj deferasiroksa na preživljenje bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS, mjera kompozitnog ishoda koja uključuje nefatalne srčane ili jetrene događaje) i razine serumskog feritina. Sigurnosni profil je u skladu s prethodnim ispitivanjima u odraslih bolesnika s MDS-om.

U 5-godišnjem opservacijskom ispitivanju u kojem je 267 djece u dobi od 2 do < 6 godina (pri uključivanju u ispitivanje) s transfuzijskom hemosiderozom primalo deferasiroks, nije bilo klinički značajnih razlika u profilu sigurnosti i podnošljivosti lijeka Exjade u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 6 godina u usporedbi s općom populacijom odraslih i starijih pedijatrijskih bolesnika, uključujući poraste u serumskom kreatininu od $> 33\%$ i iznad gornje granice normale prilikom ≥ 2 uzastopne kontrole (3,1%), i porast alanin aminotransferaze (ALT) iznad 5-erostruke vrijednosti gornje granice normale (4,3%). Pojedinačni slučajevi porasta ALT-a i aspartat aminotransferaze prijavljeni su u 20,0% odnosno 8,3% od 145 bolesnika koji su završili ispitivanje.

U ispitivanju za procjenu sigurnosti deferasiroks filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju, 173 odrasla i pedijatrijska bolesnika s talasemijom ovisnom o transfuziji ili mijelodisplastičnim sindromom liječeni su tijekom 24 tjedana. Uočen je usporediv sigurnosni profil za filmom obložene tablete i tablete za oralnu suspenziju.

Otvoreno ispitivanje s randomizacijom 1:1 provedeno je na 224 pedijatrijska bolesnika u dobi od 2 do <18 godina s anemijom ovisnom o transfuziji i preopterećenjem željezom kako bi se ocijenilo pridržavanje liječenja, djelotvornost i sigurnost deferasiroksa u formulaciji granula u usporedbi s formulacijom tableta za oralnu suspenziju. Većina bolesnika (142; 63,4%) u ispitivanju imala je beta-talasemiju major, 108 (48,2%) bolesnika prethodno nije primalo terapiju kelacije željeza (engl. *iron chelation therapy*, ICT) (medijan dobi 2 godine; 92,6% u dobi od 2 do <10 godina) i 116 (51,8%) bolesnika je prethodno primalo ICT (medijan dobi 7,5 godina; 71,6% u dobi od 2 do <10 godina) od kojih je 68,1% prethodno primalo deferasiroks. U primarnoj analizi provedenoj nakon 24 tjedna liječenja u bolesnika koji prethodno nisu primali ICT, stopa pridržavanja bila je 84,26% u skupini koja je primala deferasiroks tablete za oralnu suspenziju i 86,84% u skupini koja je primala deferasiroks granule, bez statistički značajne razlike. Slično tome, nije bilo statistički značajne razlike u srednjoj vrijednosti promjena serumskog feritina (SF) od početne vrijednosti između dvije skupine (-171,52 µg/l [95% CI: -517,40; 174,36] za tablete za oralnu suspenziju [engl. *dispersible tablets*, DT] i 4,84 µg/l [95% CI: -333,58; 343,27] za formulaciju granula, razlika između srednjih vrijednosti [granule – DT] 176,36 µg/l [95% CI: -129,00, 481,72], dvostrana p-vrijednost = 0,25). Zaključak ispitivanja bio je da nema razlika u pridržavanju liječenja i djelotvornosti između skupine koja je primala deferasiroks granule i skupine koja je primala deferasiroks tablete za oralnu suspenziju u različitim vremenskim točkama (24 i 48 tjedana). Sigurnosni profil bio je, sveukupno gledano, usporediv između formulacija granula i tableta za oralnu suspenziju.

U bolesnika sa sindromima talasemije neovisnih o transfuziji i s preopterećenjem željezom liječenje deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju ocjenjivano je u jednogodišnjem, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanjem je uspoređivana djelotvornost dva različita režima doziranja deferasiroks tableta za oralnu suspenziju (početne doze 5 i 10 mg/kg/dan, 55 bolesnika u svakom kraku) i odgovarajućim placebom (56 bolesnika). U ispitivanje je bilo uključeno 145 odraslih bolesnika i 21 pedijatrijski bolesnik. Primarni parametar djelotvornosti bila je promjena koncentracije željeza u jetri (LIC) u odnosu na početnu vrijednost nakon 12 mjeseci liječenja. Jedan od sekundarnih parametara djelotvornosti bio je promjena serumskog feritina od početne vrijednosti do četvrtog tromjesečja. Pri početnoj dozi od 10 mg/kg/dan primjena deferasiroks tableta za oralnu suspenziju dovela je do sniženja pokazatelja ukupne koncentracije željeza u tijelu. Koncentracija željeza u jetri snizila se u prosjeku za 3,80 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre u bolesnika liječenih deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju (početna doza 10 mg/kg/dan), dok se u bolesnika koji su primali placebo (p<0,001) povisila za 0,38 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre. Serumski feritin u prosjeku se snizio za 222,0 µg/l u bolesnika liječenih deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju (početna doza 10 mg/kg/dan) dok se u bolesnika koji su primali placebo (p<0,001) povisio za 115 µg/l.

5.2 Farmakokinetička svojstva

EXJADE filmom obložene tablete pokazuju višu bioraspoloživost u usporedbi s formulacijom lijeka EXJADE u obliku tableta za oralnu suspenziju. Nakon prilagodbe jačine, formulacija filmom obloženih tableta (jačina 360 mg) bila je ekvivalentna EXJADE formulaciji tablete za oralnu suspenziju (jačina 500 mg) s obzirom na srednju površinu ispod krivulje koncentracije u plazmi i vremena (AUC) kada se uzima natašte. C_{max} je bio povišen za 30% (90% CI: 20,3% - 40,0%); međutim analiza kliničke izloženosti/odgovora nije otkrila nikakve dokaze klinički relevantnih učinaka takvog povišenja.

Apsorpcija

Deferasiroks (formulacija tablete za oralnu suspenziju) se nakon peroralne primjene apsorbira s medijanom vremena do najviše koncentracije (t_{max}) u plazmi od oko 1,5 do 4 sata. Apsolutna bioraspoloživost (AUC) deferasiroksa (formulacija tablete za oralnu suspenziju) je oko 70% u usporedbi s intravenskom dozom. Apsolutna bioraspoloživost formulacije filmom obloženih tableta nije ustanovljena. Bioraspoloživost deferasiroks filmom obloženih tableta bila je 36% veća od bioraspoloživosti tableta za oralnu suspenziju.

Ispitivanje učinka hrane koje je uključivalo primjenu filmom obloženih tableta u zdravih dobrovoljaca natašte te uz nemasni (sadržaj masti <10% kalorija) ili punomasni (sadržaj masti >50% kalorija) obrok ukazalo je na to da su AUC i C_{max} bili blago povišeni nakon nemasnog obroka (za 11% odnosno 16%). Nakon punomasnog obroka, AUC i C_{max} bili su povišeni (za 18% odnosno 29%). Povećanja C_{max} uzrokovana promjenom formulacije lijeka i učinkom punomasnog obroka mogla bi biti aditivna pa se stoga preporučuje da se filmom obložene tablete uzimaju ili na prazan želudac ili uz lagani obrok.

Distribucija

Deferasiroks se u visokom stupnju (99%) veže na proteine plazme, gotovo isključivo na serumski albumin te u odraslih ima mali volumen distribucije od približno 14 litara.

Biotransformacija

Glavni metabolički put deferasiroksa je glukuronidacija s posljedičnim izlučivanjem putem žuči. Vjerojatno se može dogoditi dekonjugacija glukoronidata u crijevu i posljedična reapsorpcija (enterohepatičko kruženje): u ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, primjena kolestiramina nakon jednokratne doze deferasiroksa je dovela do pada od 45% izloženosti deferasiroksu (AUC).

Glukuronidacija deferasiroksa uglavnom se zbiva posredstvom UGT1A1, a u manjoj mjeri i UGT1A3. Izgleda da je u ljudi metabolizam deferasiroksa (oksidativni) kataliziran s CYP450 vrlo slabo zastupljen (oko 8%). *In vitro* nije opaženo da bi hidroksiureja inhibirala metabolizam deferasiroksa.

Eliminacija

Deferasiroks i njegovi metaboliti prvenstveno se izlučuju stolicom (84% doze). Izlučivanje deferasiroksa i njegovih metabolita bubrezima je minimalno (8% doze). Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije ($t_{1/2}$) kretala se u rasponu od 8 do 16 sati. U izlučivanju deferasiroksa putem žuči sudjeluju prijenosnici MRP2 i MXR (BCRP).

Linearnost / nelinearnost

C_{max} i AUC_{0-24h} deferasiroksa povećavaju se otprilike linearno s porastom doze u uvjetima stanja dinamičke ravnoteže. Primjenom višestrukih doza izloženost se povećavala s faktorom akumulacije od 1,3 do 2,3.

Obilježja u bolesnika

Pedijatrijski bolesnici

Ukupna izloženost deferasiroksu adolescenata (12 do ≤ 17 godina) i djece (2 do <12 godina) nakon jednokratne i višestrukih doza bila je niža od one u odraslih bolesnika. U djece mlađe od 6 godina izloženost je bila oko 50% niža od one u odraslih. Budući da se doziranje individualno prilagođava u skladu s odgovorom bolesnika, ne očekuje se da bi to moglo imati kliničke posljedice.

Spol

U žena je prividni klirens deferasiroksa umjereno niži (za 17,5%) nego u muškaraca. Budući da se doziranje individualno prilagođava u skladu s odgovorom, ne očekuje se da bi to moglo imati kliničke posljedice.

Stariji bolesnici

Farmakokinetika deferasiroksa nije ispitivana u starijih bolesnika (u dobi od 65 godina ili starijih).

Oštećenje bubrega ili jetre

Farmakokinetika deferasiroksa nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem bubrega. Razine jetrenih transaminaza do 5 puta veće od gornje granice normalnog raspona nisu utjecale na farmakokinetiku deferasiroksa.

U kliničkom ispitivanju u kojem su primijenjene jednokratne doze od 20 mg/kg deferasiroks tableta za oralnu suspenziju, prosječna izloženost je povećana za 16% u ispitanika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A) i za 76% u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B) u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Prosječni C_{max} deferasiroksa u ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre je povećan za 22%. U jednog ispitanika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C), izloženost je bila povećana za 2,8 puta (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala. Najvažniji nalazi bili su bubrežna toksičnost i замуćenje leće (katarakte). Slični su nalazi opaženi i u neonatalnih i mladih životinja. Smatra se da je bubrežna toksičnost najvećim dijelom posljedica gubitka željeza u životinja koje prethodno nisu bile preopterećene željezom.

Testovi genotoksičnosti *in vitro* bili su negativni (Amesov test, test kromosomskih aberacija), a deferasiroks je *in vivo* pri letalnim dozama uzrokovao stvaranje mikronukleusa u koštanoj srži, ali ne i u jetri štakora koji nisu bili preopterećeni željezom. Takvi učinci nisu opaženi u štakora s prethodno izazvanim preopterećenjem željezom. Deferasiroks nije bio karcinogen u štakora u 2-godišnjem ispitivanju ni u transgeničnih p53+/- heterozigotnih miševa u 6-mjesečnom ispitivanju.

Potencijalna reproduktivna toksičnost deferasiroksa ispitivana je u štakora i kunića. Deferasiroks nije bio teratogen, no uzrokovao je povećanu učestalost skeletnih varijacija i mrtvorodne mladunčadi štakora pri visokim dozama koje su bile jako toksične za ženke koje nisu bile preopterećene željezom. Deferasiroks nije uzrokovao druge učinke na plodnost ili reprodukciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
krosповidon
povidon
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
poloksamer

Ovojnica:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol (4000)
talk
indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/aluminij blisteri.

Jedinično pakiranje sadrži 30 ili 90 filmom obloženih tableta ili višestruko pakiranje koje sadrži 300 (10 pakiranja po 30) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EXJADE 90 mg filmom obložene tablete

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg filmom obložene tablete

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg filmom obložene tablete

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. kolovoza 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. travnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

EXJADE 90 mg granule u vrećici
EXJADE 180 mg granule u vrećici
EXJADE 360 mg granule u vrećici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

EXJADE 90 mg granule

Svaka vrećica sadrži 90 mg deferasiroksa.

EXJADE 180 mg granule

Svaka vrećica sadrži 180 mg deferasiroksa.

EXJADE 360 mg granule

Svaka vrećica sadrži 360 mg deferasiroksa.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule u vrećici (granule)

Bijele do gotovo bijele granule

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

EXJADE je indiciran za liječenje kroničnog preopterećenja željezom zbog čestih transfuzija krvi (≥ 7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita) u bolesnika s beta-talasemijom major u dobi od 6 godina i starijih.

EXJADE je također indiciran za liječenje kroničnog preopterećenja željezom zbog transfuzija krvi kada je terapija deferoksaminom kontraindicirana ili neodgovarajuća u sljedećim skupinama bolesnika:

- pedijatrijski bolesnici s beta-talasemijom major i preopterećenjem željezom zbog učestalih transfuzija krvi (≥ 7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita) u dobi od 2 do 5 godina,
- odrasli i pedijatrijski bolesnici s beta-talasemijom major i preopterećenjem željezom zbog neučestalih transfuzija krvi (< 7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita) u dobi od 2 godine i stariji,
- odrasli i pedijatrijski bolesnici s drugim vrstama anemija u dobi od 2 godine i stariji.

EXJADE je također indiciran za liječenje kroničnog preopterećenja željezom koje zahtijeva terapiju kelatorima željeza kad je terapija deferoksaminom kontraindicirana ili neodgovarajuća za bolesnike u dobi od 10 godina i starije sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom EXJADE mora započeti i dalje pratiti liječnik iskusan u liječenju kroničnog preopterećenja željezom.

Doziranje

Preopterećenje željezom izazvano transfuzijama

Preporučuje se započeti liječenje nakon transfuzije od približno 20 jedinica (oko 100 ml/kg) koncentrata eritrocita (KE) ili kada na temelju kliničkog praćenja postoji dokaz kroničnog preopterećenja željezom (npr. serumski feritin > 1000 $\mu\text{g/l}$). Doze (u mg/kg) se moraju izračunati i zaokružiti do najbliže doze cijele vrećice.

Cilj terapije, koja se sastoji od kelacije željeza, je ukloniti količinu željeza primljenu transfuzijom i, po potrebi, smanjiti postojeće opterećenje željezom.

Nužan je oprez tijekom kelacijske terapije kako bi se rizik od prekomjerne kelacije sveo na najmanju moguću mjeru u svih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Zbog različitih farmakokinetičkih profila, potrebna je 30% niža doza EXJADE granula u usporedbi s preporučenom dozom EXJADE tableta za oralnu suspenziju (vidjeti dio 5.1).

Tablica 1 Preporučene doze za preopterećenje željezom izazvano transfuzijama

	Granule	Transfuzije	Serumski feritin
Početna doza	14 mg/kg/dan	Nakon 20 jedinica (oko 100 ml/kg) KE-a	>1000 µg/l
Druge moguće početne doze	21 mg/kg/dan	>14 ml/kg/mjesec KE-a (otprilike >4 jedinice/mjesec za odraslu osobu)	
	7 mg/kg/dan	<7 ml/kg/mjesec KE-a (otprilike <2 jedinice/mjesec za odraslu osobu)	
Za bolesnike dobro održavane na deferoksaminu	Jedna trećina doze deferoksamina		
Praćenje			Mjesečno
Ciljni raspon			500-1000 µg/l
Koraci u prilagodbi doze (svakih 3-6 mjeseci)	Povećanje 3,5 - 7 mg/kg/dan Do 28 mg/kg/dan		>2500 µg/l
	Smanjenje 3,5 - 7 mg/kg/dan U bolesnika liječenih dozama >21 mg/kg/dan - Kada se postigne cilj		≤2500 µg/l 500-1000 µg/l
Maksimalna doza	28 mg/kg/dan		
Razmatranje prekida			<500 µg/l

Početna doza

Preporučena početna dnevna doza EXJADE granula je 14 mg/kg tjelesne težine.

Početna dnevna doza EXJADE granula od 21 mg/kg može se razmotriti u bolesnika u kojih treba sniziti povišene razine željeza u tijelu, a koji također primaju više od 14 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita (približno >4 jedinice/mjesec za odraslog).

Početna dnevna doza EXJADE granula od 7 mg/kg može se razmotriti u bolesnika u kojih ne treba snižavati razine željeza u tijelu, a koji također primaju manje od 7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita (približno <2 jedinice/mjesec za odraslog). Mora se pratiti odgovor bolesnika i razmotriti povišenje doze ako se ne postigne dovoljna djelotvornost (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika u kojih je dobra regulacija već postignuta liječenjem deferoksaminom početna doza EXJADE granula može iznositi trećinu brojčane vrijednosti doze deferoksamina (npr. bolesnik koji prima 40 mg/kg/dan deferoksamina tijekom 5 dana na tjedan (ili ekvivalentno), može se prebaciti na početnu dnevnu dozu EXJADE granula od 14 mg/kg/dan). Kada to rezultira dnevnom dozom manjom od 14 mg/kg tjelesne težine, mora se pratiti odgovor bolesnika i razmotriti povećanje doze ako se ne postigne dovoljna djelotvornost (vidjeti dio 5.1).

Prilagodba doze

Preporučuje se pratiti vrijednost serumskog feritina svaki mjesec i, ukoliko je potrebno, dozu lijeka EXJADE granule prilagođavati svakih 3 do 6 mjeseci, ovisno o trendovima kretanja serumskog feritina. Prilagodbe doze, ako je potrebno, se mogu provoditi u koracima po 3,5 do 7 mg/kg vodeći računa o individualnom odgovoru bolesnika i terapijskim ciljevima (održavanje ili smanjenje opterećenja željezom). U bolesnika neodgovarajuće kontroliranih dozama od 21 mg/kg (tj. razine feritina u serumu su stalno iznad 2500 µg/l i ne pokazuju trend opadanja tijekom vremena) može se razmotriti primjena doza do 28 mg/kg. Trenutačno se raspolaže tek ograničenim podacima iz provedenih kliničkih ispitivanja o dugotrajnoj djelotvornosti i sigurnosti EXJADE tableta za oralnu suspenziju pri dozama iznad 30 mg/kg (264 bolesnika koji su bili praćeni prosječno 1 godinu nakon povećavanja doze). Ako je pri dozama do 21 mg/kg (doza granula ekvivalentna dozi od 30 mg/kg tableta za oralnu suspenziju) postignuta vrlo slaba kontrola hemosideroze, moguće je da se zadovoljavajuća kontrola neće postići ni daljnjim povećanjem doze (na najviše 28 mg/kg) pa je u tom slučaju potrebno razmotriti druge mogućnosti liječenja. Ako se pri dozama iznad 21 mg/kg ne postigne zadovoljavajuća kontrola, liječenje takvim dozama se ne treba nastaviti i potrebno je razmotriti druge mogućnosti liječenja kad god je to moguće. Ne preporučuje se primjena doza iznad 28 mg/kg zbog ograničenog iskustva s dozama iznad te razine (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika liječenih dozama većim od 21 mg/kg treba razmotriti snižavanje doze u koracima od 3,5 do 7 mg/kg u slučaju kada je postignuta kontrola (npr. razine feritina u serumu su stalno ≤ 2500 µg/l i pokazuju trend opadanja tijekom vremena). U bolesnika u kojih je razina feritina u serumu dostigla cilj (obično između 500 i 1000 µg/l) treba se razmotriti snižavanje doze u koracima od 3,5 do 7 mg/kg kako bi se održale razine feritina u serumu unutar ciljnog raspona te kako bi se rizik od prekomjerne kelacije sveo na najmanju moguću mjeru. Ako feritin u serumu pada dosljedno ispod 500 µg/l treba se razmotriti prekid liječenja (vidjeti dio 4.4).

Sindromi talasemije neovisni o transfuziji

Kelacijska se terapija započinje kad postoji dokaz preopterećenja željezom (koncentracija željeza u jetri [LIC, engl. *liver iron concentration*] ≥ 5 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ili serumskog feritina dosljedno > 800 µg/l). LIC je preferirana metoda određivanja preopterećenja željezom koju treba primjenjivati kad god je to moguće. Nužan je oprez u svih bolesnika tijekom terapije kelatorima željeza kako bi se rizik prekomjerne kelacije sveo na najmanju moguću mjeru u svih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Zbog različitih farmakokinetičkih profila, potrebna je 30% niža doza EXJADE granula u usporedbi s preporučenom dozom EXJADE tableta za oralnu suspenziju (vidjeti dio 5.1).

Tablica 2 Preporučene doze za sindrome talasemije neovisne o transfuziji

	Granule	Koncentracija željeza u jetri (LIC)*	Serumski feritin
Početna doza	7 mg/kg/dan	≥5 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre	ili >800 µg/l
Praćenje			Mjesečno
Koraci u prilagodbi doze (svakih 3-6 mjeseci)	Povećanje 3,5 - 7 mg/kg/dan	≥7 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre	ili >2000 µg/l
	Smanjenje 3,5 - 7 mg/kg/dan	<7 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre	ili ≤2000 µg/l
Maksimalna doza	14 mg/kg/dan Za odrasle osobe		
	7 mg/kg/dan Za pedijatrijske bolesnike		
	7 mg/kg/dan Za odrasle i pedijatrijske bolesnike	Nije procijenjeno	i ≤2000 µg/l
Prekid		<3 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre	ili <300 µg/l
Ponovno liječenje		Nije preporučljivo	

*LIC je preferirana metoda određivanja preopterećenja željezom.

Početna doza

Preporučena početna dnevna doza EXJADE granula u bolesnika sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji je 7 mg/kg tjelesne težine.

Prilagodba doze

Preporučuje se pratiti vrijednost serumskog feritina svaki mjesec kako bi se procijenio bolesnikov odgovor na terapiju te rizik od prekomjerne kelacije sveo na najmanju moguću mjeru (vidjeti dio 4.4). Nakon svakih 3 do 6 mjeseci liječenja potrebno je razmotriti mogućnost povećanja doze za 3,5 do 7 mg/kg ako je u bolesnika LIC ≥7 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre, odnosno ako je serumski feritin dosljedno >2000 µg/l bez naznaka silaznog trenda, a bolesnik dobro podnosi lijek. Doze EXJADE granula iznad 14 mg/kg ne preporučuju se zbog toga što nema iskustva s dozama iznad te razine u bolesnika sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji.

U pedijatrijskih i odraslih bolesnika u kojih LIC nije utvrđen i serumski feritin je ≤2000 µg/l, doziranje EXJADE granula ne smije prelaziti 7 mg/kg.

U bolesnika u kojih je doza povećana na >7 mg/kg, preporučuje se smanjenje doze na 7 mg/kg ili manje kad je LIC <7 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ili je serumski feritin ≤2000 µg/l.

Prekid liječenja

Nakon što se postigne zadovoljavajuća razina željeza u tijelu (LIC <3 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ili serumski feritin <300 µg/l) liječenje je potrebno prekinuti. Nema dostupnih podataka o ponovnom liječenju bolesnika u kojih, nakon što je postignuta zadovoljavajuća razina željeza u organizmu, dođe do ponovne akumulacije željeza te se stoga ponovno liječenje ne može preporučiti.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (≥65 godina starosti)

Preporučeno doziranje za starije bolesnike je isto kao i gore opisano. U kliničkim ispitivanjima je u starijih bolesnika zabilježena viša učestalost nuspojava nego u mlađih bolesnika (osobito proljev) te ih se stoga mora pomno pratiti s obzirom na nuspojave, jer će možda biti potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Preopterećenje željezom izazvano transfuzijama:

Preporučeno doziranje za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 do 17 godina s transfuzijskim preopterećenjem željezom je isto kao i za odrasle bolesnike (vidjeti dio 4.2). Preporučuje se pratiti vrijednost serumskog feritina svaki mjesec kako bi se procijenio bolesnikov odgovor na terapiju te rizik od prekomjerne kelacije sveo na najmanju moguću mjeru (vidjeti dio 4.4). Pri izračunavanju doze mora se uzeti u obzir promjena tjelesne težine pedijatrijskih bolesnika tijekom vremena.

Izloženost lijeku u djece s transfuzijskim preopterećenjem željezom od 2 do 5 godina starosti niža je nego u odraslih (vidjeti dio 5.2). U toj se dobnoj skupini, stoga, može pokazati potrebnim primjenjivati više doze nego u odraslih. Početna doza, međutim, mora biti ista onoj za odrasle, a kasnije se može individualno titrirati.

Sindromi talasemije neovisni o transfuziji:

U pedijatrijskih bolesnika sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji doza EXJADE granula ne smije prelaziti 7 mg/kg. U tih je bolesnika ključno pažljivo praćenje LIC-a i serumskog feritina kako bi se izbjegla prekomjerna kelacija (vidjeti dio 4.4). Osim mjesečnog određivanja serumskog feritina, LIC je potrebno pratiti svaka 3 mjeseca kad je serumski feritin ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Djeca od rođenja do 23 mjeseca:

Sigurnost i djelotvornost lijeka EXJADE u djece u dobi od rođenja do 23 mjeseca nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

EXJADE nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem bubrega te je kontraindiciran u bolesnika s procijenjenim klirensom kreatinina < 60 ml/min (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Bolesnici s oštećenjem jetre

EXJADE se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij C). U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij B) dozu treba značajno sniziti nakon čega slijedi progresivno povećavanje doze do granice od 50% preporučene doze lijeka za bolesnike s normalnom jetrenom funkcijom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). EXJADE se mora primjenjivati s oprezom u tih bolesnika. U svih bolesnika mora se pratiti funkcija jetre prije liječenja, zatim svaka 2 tjedna tijekom prvog mjeseca liječenja, a nakon toga svaki mjesec (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Granule treba primijeniti posipanjem cijele doze na meku hranu, npr. jogurt ili jabučnu kašu (pire od jabuke). Cijela doza se mora odmah uzeti i ne smije se pohraniti za buduću primjenu.

Meka hrana koja sadrži granule mora se uzimati uz lagani obrok ili bez njega, jedanput na dan, po mogućnosti u isto vrijeme svakog dana (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kombinacija s drugim terapijama kelacije željeza jer sigurnost tih kombinacija nije ustanovljena (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s procijenjenim klirensom kreatinina <60 ml/min.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Funkcija bubrega

Deferasiroks je ispitivan samo u bolesnika čije su vrijednosti kreatinina u serumu na početku liječenja bile unutar granica normalnog raspona odgovarajućeg za dob.

Tijekom kliničkih ispitivanja u otprilike 36% bolesnika dogodila su se povišenja serumskog kreatinina za >33% kod ≥ 2 uzastopne provjere, katkada i iznad gornje granice normalnog raspona. Vrijednosti su bile ovisne o dozi. U oko dvije trećine bolesnika s povišenim serumskim kreatininom, one su se bez prilagodbe doze vratile ispod razine od 33%. U preostale trećine bolesnika povišene vrijednosti serumskog kreatinina nisu uvijek reagirale na smanjenje doze ni prekid doziranja. U nekim je slučajevima bila zapažena samo stabilizacija vrijednosti serumskog kreatinina nakon smanjenja doze. Nakon stavljanja deferasiroksa u promet prijavljeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.8). U nekim slučajevima nakon stavljanja lijeka u promet pogoršanje funkcije bubrega je dovelo do zatajenja bubrega koje je zahtijevalo privremenu ili trajnu dijalizu.

Uzroci porasta serumskog kreatinina nisu razjašnjeni. Stoga treba obratiti posebnu pozornost na praćenje serumskog kreatinina u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji smanjuju bubrežnu funkciju te u bolesnika koji primaju visoke doze deferasiroksa i/ili manju količinu transfuzija (<7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita ili <2 jedinice/mjesec u odraslih). Premda u kliničkim ispitivanjima nije bilo opaženo povećanje bubrežnih štetnih događaja nakon postupnog povećavanja doza EXJADE tableta za oralnu suspenziju iznad 30 mg/kg, ne može se isključiti povećani rizik bubrežnih štetnih događaja uz granule u dozama iznad 21 mg/kg.

Prije početka terapije preporučuje se određivanje serumskog kreatinina u duplikatu. **Serumski kreatinin, klirens kreatinina** (u odraslih procijenjen Cockcroft-Gaultovom ili MDRD formulom, a u djece Schwartzovom formulom) i/ili razine cistatina C u plazmi **trebaju se pratiti prije terapije, svaki tjedan tijekom prvog mjeseca nakon početka ili modifikacije terapije lijekom EXJADE (uključujući promjenu formulacije lijeka), a zatim jednom mjesečno**. Bolesnici s već postojećim bubrežnim poremećajima i bolesnici koji primaju lijekove koji smanjuju funkciju bubrega mogu imati veći rizik od komplikacija. Nužan je oprez kako bi se održala odgovarajuća hidracija u bolesnika koji razvijaju proljev ili povraćanje.

Nakon stavljanja lijeka u promet bili su prijavljeni slučajevi metaboličke acidoze koja se javljala tijekom liječenja deferasiroksom. Većina tih bolesnika imala je oštećenje bubrega, bubrežnu tubulopatiju (Fanconijev sindrom) ili proljev, ili stanja kod kojih je acido-bazna neravnoteža poznata komplikacija. U toj populaciji se acido-bazna ravnoteža mora pratiti kako je klinički indicirano. U bolesnika koji razvijaju metaboličku acidozu mora se razmotriti prekid terapije lijekom EXJADE.

Nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih deferasiroksom, uglavnom djece, bili su prijavljeni slučajevi teških oblika bubrežne tubulopatije (kao što je Fanconijev sindrom) te zatajenja bubrega povezani s promjenama svijesti u sklopu hiperamonemične encefalopatije. Preporučuje se razmatranje hiperamonemične encefalopatije i mjerenje razina amonijaka u bolesnika u kojih dođe do neobjašnjivih promjena mentalnog stanja tijekom terapije lijekom EXJADE.

Tablica 3 Prilagođavanje doze i prekid liječenja u slučaju praćenja funkcije bubrega

	Serumski kreatinin		Klirens kreatinina
Prije terapije	dvaput (2x)	i	jednom (1x)
Kontraindicirano			<60 ml/min
Praćenje			
- Prvi mjesec nakon uvođenja terapije ili izmjene doze (uključujući promjenu formulacije lijeka)	tjedno	i	tjedno
- Poslije toga	mjesečno	i	mjesečno
Smanjenje dnevne doze za 7 mg/kg/dan (formulacija granula), <i>ako su sljedeći bubrežni parametri uočeni tijekom dva uzastopna posjeta te se ne mogu pripisati drugim uzrocima</i>			
Odrasli bolesnici	>33% iznad prosjeka prije liječenja	i	smanjen <DGN-a* (<90 ml/min)
Pedijatrijski bolesnici	> GGN-a prikladnog za godine**	i/ili	smanjen <DGN-a* (<90 ml/min)
Nakon smanjenja doze, prekida liječenja, ako			
Odrasli i pedijatrijski bolesnici	ostaje >33% iznad prosjeka prije liječenja	i/ili	smanjen <DGN-a* (<90 ml/min)
*DGN: donja granica normalnog raspona **GGN: gornja granica normalnog raspona			

Liječenje se može ponovno uvesti ovisno o individualnim kliničkim okolnostima.

Smanjenje doze ili prekid liječenja može se također razmatrati ako se pojave abnormalnosti u razinama markera bubrežne tubularne funkcije i/ili prema kliničkoj indikaciji:

- proteinurija (pretraga se treba provesti prije terapije i mjesečno poslije toga)
- glikozurija u osoba koje nemaju šećernu bolest, niske razine natrija, fosfata, magnezija ili urata u serumu, fosfaturija, aminoacidurija (pratiti po potrebi).

Bubrežna tubulopatija je uglavnom prijavljivana u djece i adolescenata s beta-talasemijom liječenih EXJADE-om.

Bolesnike treba uputiti nefrologu te razmotriti dodatne specijalističke preglede (poput biopsije bubrega) ukoliko, unatoč smanjenju doze ili prekidu liječenja, dođe do sljedećeg:

- serumski kreatinin ostaje značajno povišen i
- trajna abnormalnost drugog markera bubrežne funkcije (npr. proteinurija, Fanconijev sindrom).

Funkcija jetre

U bolesnika liječenih deferasiroksom opažena su povišenja vrijednosti testova jetrene funkcije. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi zatajenja jetre, od kojih su neki bili fatalni. U bolesnika liječenih deferasiroksom, osobito djece, može doći do teških oblika povezanih s promjenama svijesti u sklopu hiperamonemične encefalopatije. Preporučuje se razmatranje hiperamonemične encefalopatije i mjerenje razina amonijaka u bolesnika u kojih dođe do neobjašnjivih promjena mentalnog stanja tijekom terapije lijekom Exjade. Potrebno je paziti na održavanje odgovarajuće hidracije u bolesnika u kojih dođe do deplecije volumena (npr. uslijed proljeva ili povraćanja), osobito u djece s akutnom bolešću. Većina izvještaja o zatajenju jetre je uključivala bolesnike koji su imali značajne komorbiditete, uključujući već postojeća kronična stanja vezana uz jetru (uključujući cirozu i hepatitis C) te višeorgansko zatajenje. Uloga deferasiroksa kao faktora koji doprinosi ili pogoršava ovo stanje ne može se isključiti (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se provjeriti serumske transaminaze, bilirubin i alkalnu fosfatazu prije početka liječenja, svaka 2 tjedna tijekom prvog mjeseca te nakon toga jednom mjesečno. Uočili li se ustrajno i progresivno povećanje razina serumskih transaminaza koje se ne može pripisati drugim uzrocima, primjena lijeka EXJADE mora se prekinuti. Nakon što se otkrije uzrok abnormalnosti testova jetrene funkcije, ili nakon povrata na normalne razine, može se razmotriti ponovno oprezno uvođenje liječenja nižom dozom, koja se postupno može povećavati.

EXJADE se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij C) (vidjeti dio 5.2).

Tablica 4 Sažetak sigurnosnih preporuka za praćenje

Pretrage	Učestalost
Serumski kreatinin	Dva puta prije terapije. Tjedno tijekom prvog mjeseca terapije ili nakon izmjene doze (uključujući promjenu formulacije lijeka). Poslije toga mjesečno.
Klirens kreatinina i/ili cistatin C u plazmi	Prije terapije. Tjedno tijekom prvog mjeseca terapije ili nakon izmjene doze (uključujući promjenu formulacije lijeka). Poslije toga mjesečno.
Proteinurija	Prije terapije. Poslije toga mjesečno
Ostali markeri tubularne funkcije bubrega (poput glikozurije u bolesnika koji nisu dijabetičari i niske razine serumskog kalija, fosfata, magnezija ili urata, fosfaturije, aminoacidurije)	Po potrebi.
Serumske transaminaze, bilirubin, alkalna fosfataza	Prije terapije. Svaka 2 tjedna tijekom prvog mjeseca terapije. Poslije toga mjesečno.
Ispitivanje sluha i vida	Prije terapije. Poslije toga godišnje.
Tjelesna težina, visina i spolni razvoj	Prije terapije. Godišnje u pedijatrijskih bolesnika.

U bolesnika s kratkim očekivanim trajanjem života (npr. mijelodisplastični sindromi visokog rizika), osobito ako druge istodobne bolesti mogu povećati rizik od štetnih događaja, korist primjene lijeka EXJADE može biti ograničena i može biti manja od rizika. Kao posljedica toga, u tih se bolesnika ne preporučuje liječenje lijekom EXJADE.

Oprez je nužan pri primjeni u starijih bolesnika zbog viših učestalosti nuspojava (osobito proljeva).

Podaci o primjeni u djece s talasemijom neovisnoj o transfuziji vrlo su ograničeni (vidjeti dio 5.1). Zbog toga je terapiju lijekom EXJADE u pedijatrijskoj populaciji potrebno pažljivo pratiti kako bi se otkrile nuspojave i pratilo opterećenje željezom. Osim toga, prije primjene lijeka EXJADE u liječenju djece s talasemijom neovisnoj o transfuziji u kojih je došlo do teškog preopterećenja željezom, liječnik mora biti svjestan da posljedice dugotrajne izloženosti u tih bolesnika trenutačno nisu poznate.

Poremećaji probavnog sustava

U bolesnika koji primaju deferasiroks, uključujući djecu i adolescente, prijavljene su ulceracije i krvarenja u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta. U nekih bolesnika opažene su višestruki ulkusi (vidjeti dio 4.8). Postoje izvještaji o ulkusima zakompliciranim s perforacijama probavnog sustava. Također, bila su prijavljena gastrointestinalna krvarenja sa smrtnim ishodom, osobito u starijih bolesnika sa zloćudnim hematološkim bolestima i/ili niskim brojem trombocita. Liječnici i bolesnici moraju stalno paziti na znakove i simptome koji upućuju na gastrointestinalne ulceracije i krvarenja tijekom terapije lijekom EXJADE. U slučaju gastrointestinalne ulceracije ili krvarenja, potrebno je prekinuti primjenu lijeka EXJADE i odmah započeti dodatne pretrage i liječenje. Nužan je oprez u bolesnika koji uzimaju EXJADE u kombinaciji s lijekovima koje imaju dokazani ulcerogeni potencijal, poput nesteroidnih protuupalnih lijekova, kortikosteroida ili oralnih bisfosfonata, u bolesnika koji primaju antikoagulanse, kao i u bolesnika s brojem trombocita ispod $50\ 000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/l$) (vidjeti dio 4.5).

Poremećaji kože

Tijekom liječenja lijekom EXJADE moguća je pojava kožnih osipa. Osipi u većini slučajeva prolaze spontano. Ako se pokaže potrebnim prekinuti liječenje, ono se može ponovo nastaviti, nakon što osip prođe, nižom dozom koja se postupno povećava. U teškim slučajevima ponovno uvođenje lijeka može biti provedeno u kombinaciji s peroralnim steroidima tijekom kraćega perioda primjene. Prijavljene su teške kožne nuspojave uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne. Ako se sumnja na bilo kakvu tešku kožnu nuspojavu, primjenu lijeka EXJADE potrebno je odmah prekinuti i ne smije se ponovno započeti. Kod propisivanja lijeka bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome teških kožnih reakcija te ih pažljivo nadzirati.

Reakcije preosjetljivosti

U bolesnika koji primaju deferasiroks prijavljeni su slučajevi ozbiljnih reakcija preosjetljivosti (poput anafilaksije i angioedema), pri čemu se nastup reakcija u većini slučajeva događa unutar prvog mjeseca liječenja (vidjeti dio 4.8). Ako nastupe takve reakcije, primjena lijeka EXJADE se treba prekinuti i poduzeti odgovarajuće medicinske intervencije. Deferasiroks se ne smije ponovno uvesti u bolesnika koji su doživjeli reakciju preosjetljivosti zbog rizika od anafilaktičkog šoka (vidjeti dio 4.3).

Vid i sluh

Prijavljeni su poremećaji sluha (slabiji sluh) i vida (zamućenja leće) (vidjeti dio 4.8). Testiranje sluha i vida (uključujući fundoskopiju) preporučuje se prije početka liječenja i zatim u redovitim vremenskim razmacima (svakih 12 mjeseci). Ako se tijekom liječenja uoče poremećaji može se razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja.

Poremećaji krvi

Nakon stavljanja lijeka u promet bili su prijavljeni slučajevi leukopenije, trombocitopenije ili pancitopenije (ili pogoršanja tih citopenija) i pogoršanja anemije u bolesnika liječenih deferasiroksom. Većina tih bolesnika je imala prethodne hematološke poremećaje koji su često povezani sa zatajenjem koštane srži. Međutim, ne može se isključiti uloga u doprinosu ili pogoršanju ovih stanja. U bolesnika koji su razvili neobjašnjivu citopeniju treba razmotriti prekid liječenja.

Druga razmatranja

Preporučuje se praćenje serumskog feritina jednom mjesečno zbog procjene bolesnikova odgovora na terapiju te radi izbjegavanja prekomjerne kelacije (vidjeti dio 4.2). Preporučuje se smanjenje doze ili pažljivije praćenje bubrežne i jetrene funkcije te razina serumskog feritina tijekom razdoblja liječenja visokim dozama i kada su razine serumskog feritina blizu ciljnom rasponu. Ako serumski feritin stalno pada ispod 500 µg/l (kod transfuzijskog preopterećenja željezom) ili ispod 300 µg/l (kod sindroma talasemije neovisne o transfuziji), treba se razmotriti prekid liječenja.

Rezultate testova serumskog kreatinina, serumskog feritina i serumskih transaminaza potrebno je bilježiti i redovito procjenjivati trendove kretanja tih vrijednosti.

U dva klinička ispitivanja rast i spolni razvoj pedijatrijskih bolesnika liječenih deferasiroksom u trajanju do 5 godina nije bio oštećen (vidjeti dio 4.8). Međutim, kao opću mjeru predostrožnosti, pri liječenju pedijatrijskih bolesnika s preopterećenjem željezom zbog transfuzije potrebno je pratiti tjelesnu težinu, visinu i spolni razvoj prije terapije i u redovitim vremenskim razmacima (svakih 12 mjeseci).

Disfunkcija srca poznata je komplikacija teškog preopterećenja željezom. U bolesnika s teškim preopterećenjem željezom potrebno je, pri dugotrajnom liječenju lijekom EXJADE, pratiti funkciju srca.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sigurnost deferasiroksa u kombinaciji s drugim kelatorima željeza nije utvrđena. Stoga se lijek ne smije kombinirati s drugim terapijama kelacije željeza (vidjeti dio 4.3).

Interakcija s hranom

Nije bilo klinički relevantnih promjena u farmakokinetici deferasiroksa kada su se EXJADE granule primjenjivale uz hranu. Iako nije bilo značajnog učinka (povećanja razmjera AUC-a apsorpcije za 18-19%; bez promjene u C_{max}) obroka s visokim sadržajem masnoća na farmakokinetiku deferasiroksa, preporučuje se uzimati granule deferasiroksa uz lagani obrok ili bez obroka (vidjeti dio 5.2).

Lijekovi koji mogu smanjiti sistemsku izloženost lijeku EXJADE

Metabolizam deferasiroksa ovisi o UGT-enzimima. U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena deferasiroksa (jednokratna doza od 30 mg/kg, formulacija tablete za oralnu suspenziju) i potentnog UGT induktora, rifampicina (ponovljena doza od 600 mg/dan) dovela je do smanjene izloženosti deferasiroksa za 44% (90% CI: 37% - 51%). Zbog toga, istodobna primjena lijeka EXJADE s potentnim UGT-induktorima (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir) može imati za posljedicu smanjenje djelotvornosti lijeka EXJADE. Tijekom i nakon primjene kombinacije potrebno je pratiti serumski feritin u bolesnika te prilagoditi dozu lijeka EXJADE ako je potrebno.

Kolestiramin je značajno smanjio izloženost deferasiroksa u mehanicističkom ispitivanju provedenom kako bi se odredio stupanj enterohepatičkoga kruženja (vidjeti dio 5.2).

Interakcija s midazolamom i drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena deferasiroks tableta za oralnu suspenziju i midazolama (test supstrat za CYP3A4) rezultirala je smanjenjem izloženosti midazolamu za 17% (90% CI: 8% - 26%). U kliničkom okruženju, ovaj učinak može biti jače izražen. Stoga je zbog mogućeg smanjenja djelotvornosti nužan oprez kada se deferasiroks kombinira s lijekovima koji se metaboliziraju preko CYP3A4 (npr. ciklosporin, simvastatin, hormonski kontraceptivni lijekovi, bepridil, ergotamin).

Interakcija s repaglinidom i drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2C8

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena deferasiroksa kao umjerenog inhibitora CYP2C8 (30 mg/kg dnevno, formulacija tablete za oralnu suspenziju) s repaglinidom, supstratom CYP2C8, u jednokratnoj dozi od 0,5 mg, povećala je AUC repaglinida za oko 2,3 puta (90% CI [2,03 2,63]) i C_{max} repaglinida za 1,6 puta (90% CI [1,42 1,84]). Budući da interakcija nije bila ustanovljena s dozama višim od 0,5 mg repaglinida, treba izbjegavati istodobnu primjenu deferasiroksa s repaglinidom. Ako se čini da je ta kombinacija neophodna, treba oprezno pratiti kliničke znakove i glukozu u krvi (vidjeti dio 4.4). Ne može se isključiti interakcija između deferasiroksa i drugih supstrata CYP2C8 kao što je paklitaksel.

Interakcija s teofilinom i drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP1A2

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena deferasiroksa kao inhibitora CYP1A2 (ponovljene doze od 30 mg/kg/dan, formulacija tablete za oralnu suspenziju) i supstrata CYP1A2 teofilina (jednokratna doza od 120 mg) rezultirala je povećanjem AUC teofilina za 84% (90% CI: 73% do 95%). C_{max} se nije mijenjao nakon jednokratne doze, ali s kroničnim doziranjem očekuje se povećanje C_{max} teofilina. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena deferasiroksa s teofilinom. Ako se deferasiroks i teofilin primjenjuju istodobno treba razmotriti praćenje koncentracije teofilina i smanjenje doze teofilina. Ne mogu se isključiti interakcije između deferasiroksa i drugih supstrata CYP1A2. Za lijekove koje se metaboliziraju uglavnom putem CYP1A2 te imaju uzak terapijski indeks (npr. klozapin, tizanidin) vrijede iste preporuke kao i za teofilin.

Druge informacije

Istodobna primjena deferasiroksa i antacida koji sadrže aluminij nije formalno ispitana. Premda je afinitet deferasiroksa za aluminij niži nego za željezo, ne preporučuje se uzimati deferasiroks granule istodobno s antacidima koji sadrže aluminij.

Istodobna primjena deferasiroksa s lijekovima koji imaju dokazan ulcerogeni potencijal, poput nesteroidnih protuupalnih lijekova (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u visokoj dozi), kortikosteroida ili oralnih bisfosfonata može povećati rizik od gastrointestinalne toksičnosti (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena deferasiroksa s antikoagulansima također može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja. Kada se deferasiroks kombinira s tim lijekovima nužno je pažljivo kliničko praćenje.

Istodobna primjena deferasiroksa i busulfana imala je za posljedicu povećanje izloženosti busulfanu (AUC), ali mehanizam interakcije nije jasan. Ako je moguće, potrebno je ocijeniti farmakokinetiku (AUC, klirens) testne doze busulfana kako bi se omogućila prilagodba doze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje klinički podaci o izloženosti deferasiroksu u trudnoći. Ispitivanja na životinjama pokazala su određenu reproduktivnu toksičnost pri dozama toksičnima za gravidne ženke (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Kao mjera opreza, ne preporučuje se primjenjivati EXJADE tijekom trudnoće, osim ako to nije posve neophodno.

EXJADE može smanjiti djelotvornost hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.5). Ženama u reproduktivnoj dobi se preporučuje korištenje dodatne ili zamjenske nehormonske metode kontracepcije tijekom primjene lijeka EXJADE.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se deferasiroks brzo i opsežno izlučuje u mlijeko ženki. Nije uočen učinak na potomstvo. Nije poznato izlučuje li se deferasiroks u majčino mlijeko u ljudi. Tijekom primjene lijeka EXJADE ne preporučuje se dojenje.

Plodnost

Ne postoje dostupni podaci o utjecaju na plodnost u ljudi. U životinja nisu uočene nuspojave na plodnost mužjaka ni ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

EXJADE malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici u kojih se javlja omaglica kao manje česta nuspojava moraju biti oprezni pri upravljanju vozilima ili radu na strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene reakcije u provedenim kliničkim ispitivanjima tijekom kroničnog liječenja deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika uključuju gastrointestinalne tegobe (uglavnom mučnina, povraćanje, proljev ili bol u trbuhu) i kožni osip. Proljev je češće prijavljen u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 5 godina i u starijih bolesnika. Te reakcije su ovisne o dozi, uglavnom su blage do umjerene, općenito prolazne i većinom nestaju i uz nastavak liječenja.

Tijekom kliničkih ispitivanja, uočena su povišenja serumskog kreatinina ovisna o dozi u oko 36% bolesnika, iako je većina ostala unutar normalnog raspona. Smanjenja u srednjoj vrijednosti klirensa kreatinina zapažena su i u pedijatrijskih i u odraslih bolesnika s beta-talasemijom i preopterećenjem željezom tijekom prve godine liječenja, no postoji dokaz da se on ne smanjuje dalje u narednim godinama liječenja. Prijavljena su povišenja jetrenih transaminaza. Preporučuje se napraviti rasporede sigurnosnog praćenja za bubrežne i jetrene parametre. Poremećaji sluha (slabiji sluh) i vida (zamućenja leće) su manje česti te se također preporučuju godišnji kontrolni pregledi (vidjeti dio 4.4).

Uz primjenu lijeka EXJADE prijavljene su teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su podijeljene prema učestalosti na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 5

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Nepoznato:	pancitopenija ¹ , trombocitopenija ¹ , pogoršanje anemije ¹ , neutropenija ¹
Poremećaji imunološkog sustava	
Nepoznato:	reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i angioedem) ¹
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Nepoznato:	metabolička acidoza ¹
Psihijatrijski poremećaji	
Manje često:	anksioznost, poremećaj spavanja
Poremećaji živčanog sustava	
Često:	glavobolja
Manje često:	omaglica
Poremećaji oka	
Manje često:	katarakta, makulopatija
Rijetko:	optički neuritis
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često:	gluhoća
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Manje često:	laringealna bol
Poremećaji probavnog sustava	
Često:	proljevanje, konstipacija, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, distenzija abdomena, dispepsija
Manje često:	gastrointestinalno krvarenje, želučani ulkus (uključujući višestruke ulkuse), duodenalni ulkus, gastritis
Rijetko:	ezofagitis
Nepoznato:	gastrointestinalna perforacija ¹ , akutni pankreatitis ¹
Poremećaji jetre i žuči	
Često:	povišene transaminaze
Manje često:	hepatitis, kolelitijaza
Nepoznato:	zatajenje jetre ^{1, 2}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često:	osip, svrbež
Manje često:	poremećaj pigmentacije
Rijetko:	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Nepoznato:	Stevens-Johnsonov sindrom ¹ , hipersenzitivni vaskulitis ¹ , urtikarija ¹ , multiformni eritem ¹ , alopecija ¹ , toksična epidermalna nekroliza (TEN) ¹
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Vrlo često:	povišen kreatinin u krvi
Često:	proteinurija
Manje često:	poremećaj bubrežnih tubula ² (stečeni Fanconijev sindrom), glikozurija
Nepoznato:	akutno zatajenje bubrega ^{1, 2} , tubulointersticijski nefritis ¹ , nefrolitijaza ¹ , bubrežna tubularna nekroza ¹
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često:	pireksija, edem, umor

¹ Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. One su dobivene iz izvještaja nastalih spontanom prijavljivanjem za koje nije uvijek moguće pouzdano ustanoviti učestalost ili uzročnu povezanost s izloženošću lijeku.

² Bili su prijavljeni teški oblici povezani s promjenama svijesti u sklopu hiperamonemične encefalopatije.

Opis odabranih nuspojava

Žučni kamenci i srodni poremećaji žuči prijavljeni su u oko 2% bolesnika. Povišenja jetrenih transaminaza prijavljena su kao nuspojave u 2% bolesnika. Povišenja transaminaza veća za 10 puta od gornje granice normalnog raspona, koja upućuju na hepatitis, bila su manje česta (0,3%). Nakon stavljanja deferasiroksa u promet prijavljeni su slučajevi zatajenja jetre, ponekad sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4). Također, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su i slučajevi metaboličke acidoze. Većina tih bolesnika imala je oštećenje bubrega, bubrežnu tubulopatiju (Fanconijev sindrom) ili proljev, ili stanja kod kojih je acido-bazna neravnoteža poznata komplikacija (vidjeti dio 4.4). Zabilježeni su slučajevi ozbiljnog akutnog pankreatitisa bez dokumentiranih podležećih stanja žuči. Kao i kada je riječ o liječenju ostalim kelatorima željeza, gubitak sluha u području visokih frekvencija i zamućenja leće (rani stadij katarakte) su manje često opaženi u bolesnika liječenih deferasiroksom (vidjeti dio 4.4).

Klirens kreatinina pri preopterećenju željezom izazvanom transfuzijama

U retrospektivnoj meta-analizi 2102 odrasla i pedijatrijska bolesnika s beta-talasemijom s preopterećenjem željezom izazvanim transfuzijama koji su liječeni deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju u dva randomizirana i četiri otvorena ispitivanja u trajanju do pet godina, zapažena je srednja vrijednost smanjenja klirensa kreatinina od 13,2% u odraslih bolesnika (95% CI: -14,4% do -12,1%; n=935) i 9,9% (95% CI: -11,1% do -8,6%; n=1142) u pedijatrijskih bolesnika tijekom prve godine liječenja. U 250 bolesnika koji su praćeni do pet godina nije primijećeno daljnje smanjenje u srednjim razinama klirensa kreatinina.

Kliničko ispitivanje u bolesnika sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji

U jednogodišnjem ispitivanju u bolesnika sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji i s preopterećenjem željezom (tablete za oralnu suspenziju u dozi od 10 mg/kg/dan), najčešći štetni događaji povezani s ispitivanim lijekom bili su proljev (9,1%), osip (9,1%) i mučnina (7,3%). Abnormalne vrijednosti serumskog kreatinina bile su prijavljene u 5,5%, a klirensa kreatinina u 1,8% bolesnika. Povišenja jetrenih transaminaza za više od 2 puta od početnih vrijednosti odnosno za više od 5 puta od gornje granice normale prijavljena su u 1,8% bolesnika.

Pedijatrijska populacija

U dva klinička ispitivanja rast i spolni razvoj pedijatrijskih bolesnika liječenih deferasiroksom u trajanju do 5 godina nije bio oštećen (vidjeti dio 4.4).

Proljev je češće prijavljen u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 5 godina, nego u starijih bolesnika.

Bubrežna tubulopatija prijavljena je uglavnom u djece i adolescenata s beta-talasemijom liječenih deferasiroksom. U izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet pojavio se visok udio slučajeva metaboličke acidoze u djece u kontekstu Fanconijevog sindroma.

Prijavljen je akutni pankreatitis, naročito u djece i adolescenata.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Rani znakovi akutnog predoziranja manifestiraju se učincima na probavni sustav poput boli u abdomenu, proljeva, mučnine i povraćanja. Bili su prijavljeni jetreni i bubrežni poremećaji, uključujući slučajeve povišenja jetrenih enzima i kreatinina čije su se vrijednosti vratile u normalu nakon prestanka liječenja. Pogrešno primijenjena jednokratna doza od 90 mg/kg dovela je do Fanconijevog sindroma koji se povukao nakon liječenja.

Nema specifičnog antidota za deferasiroks. Za zbrinjavanje predoziranja mogli bi biti indicirani standardni postupci kao i simptomatsko liječenje, ovisno o tome što je prikladno s medicinskog stajališta.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: kelatori željeza, ATK oznaka: V03AC03

Mehanizam djelovanja

Deferasiroks je visoko selektivan kelator za željezo (III), djelotvoran pri peroralnoj primjeni. To je trovalentni ligand koji veže željezo visokim afinitetom u omjeru 2:1. Deferasiroks pospješuje izlučivanje željeza, prvenstveno stolicom. Afinitet deferasiroksa za cink i bakar je slab te ne uzrokuje stalno niske razine tih metala u serumu.

Farmakodinamički učinci

U ispitivanju metaboličke ravnoteže željeza u odraslih bolesnika s talasemijom i preopterećenjem željezom srednja vrijednost neto izlučenog željeza pri dnevnim dozama deferasiroksa od 10, 20, odnosno 40 mg/kg (formulacija tablete za oralnu suspenziju) iznosila je 0,119, 0,329, odnosno 0,445 mg Fe/kg tjelesne težine/dan.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja kliničke djelotvornosti provedena su s EXJADE tabletama za oralnu suspenziju (niže navedeno kao „deferasiroks“). U usporedbi s deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju, doza deferasiroks granula je 34 % niža od doze tableta za oralnu suspenziju, zaokruženo na najbližu cijelu tabletu (vidjeti dio 5.2).

Deferasiroks je ispitivan u 411 odraslih (dob ≥ 16 godina) i 292 pedijatrijska (u dobi od 2 do < 16 godina) bolesnika s kroničnim preopterećenjem željezom zbog transfuzija krvi. 52 pedijatrijska bolesnika bila su u dobi od 2 do 5 godina. Podležeća stanja, zbog kojih je bila nužna transfuzija, uključivala su beta-talasemiju, bolest srpastih stanica i druge nasljedne i stečene anemije (mijelodisplastični sindromi [MDS], Diamond-Blackfanov sindrom, aplastična anemija i ostale vrlo rijetke anemije).

Dnevno liječenje deferasiroksom u formulaciji tablete za oralnu suspenziju u dozama od 20 i 30 mg/kg tijekom jedne godine u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s beta-talasemijom koji su često primali transfuzije dovelo je do smanjenja pokazatelja ukupnog željeza u tijelu; koncentracija željeza u jetri smanjila se prosječno za -0,4, odnosno za -8,9 mg Fe/g jetre (suha težina (st) biopsijskog materijala), a serumski feritin smanjio se u prosjeku za -36, odnosno za -926 $\mu\text{g/l}$. Pri istim dozama omjeri izlučenog željeza: unesenog željeza bili su 1,02 (ukazuje na neto ravnotežu željeza) i 1,67 (ukazuje na neto uklanjanje željeza). Deferasiroks je slične odgovore izazvao i u bolesnika s preopterećenjem željezom i ostalim anemijama. Dnevnim dozama od 10 mg/kg (formulacija tablete za oralnu suspenziju) tijekom jedne godine mogle su se održavati razine željeza u jetri i serumskog feritina te inducirati neto ravnotežu željeza u bolesnika koji su primali rijetke transfuzije ili eksangvinotransfuzije. Serumski feritin određivan jednom mjesečno odražavao je promjene u koncentraciji željeza u jetri, što upućuje na zaključak da se trendovi promjena serumskog feritina mogu koristiti za praćenje odgovora na terapiju. Ograničeni klinički podaci (29 bolesnika s normalnom funkcijom srca prije početka liječenja) dobiveni pomoću magnetske rezonancije (MRI) upućuju na zaključak da liječenje deferasiroksom u dozama od 10-30 mg/kg/dan (formulacija tablete za oralnu suspenziju) tijekom 1 godine može također smanjiti razine željeza u srcu (prosječno povećanje MRI T2* s 18,3 na 23,0 milisekunde).

Glavna analiza rezultata ključnog komparativnog kliničkog ispitivanja na 586 bolesnika s beta-talasemijom i transfuzijskim preopterećenjem željezom nije dokazala neinferiornost deferasiroks tableta za oralnu suspenziju u odnosu na deferoksamin kada je u analizu bila uključena cijela populacija bolesnika. *Post hoc* analiza ovog ispitivanja je pokazala da su mjerila neinferiornosti, čini se, bila zadovoljena u podskupini bolesnika s koncentracijom željeza u jetri ≥ 7 mg Fe/g suhe težine liječenih deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju (20 i 30 mg/kg) ili deferoksaminom (35 do ≥ 50 mg/kg). Međutim, u bolesnika s koncentracijom željeza u jetri < 7 mg Fe/g suhe težine liječenih deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju (5 i 10 mg/kg) ili deferoksaminom (20 do 35 mg/kg) neinferiornost nije potvrđena zbog neravnoteže u doziranju dvaju kelatora. Ta neravnoteža se dogodila jer su bolesnici liječeni deferoksaminom mogli nastaviti uzimati dozu koju su primali i prije kliničkog ispitivanja, čak i ako je ta doza bila viša od one definirane protokolom. U tom ključnom kliničkom ispitivanju sudjelovalo je 56 bolesnika mlađih od 6 godina, od kojih je njih 28 primalo deferasiroks tablete za oralnu suspenziju.

Pretklinička i klinička ispitivanja pokazala su, čini se, da bi deferasiroks tablete za oralnu suspenziju mogle biti jednako aktivne kao i deferoksamin ako bi se primjenjivale u omjeru doza 2:1 (tj. doza deferasiroks tableta za oralnu suspenziju trebala bi iznositi polovicu brojčane vrijednosti doze deferoksamina). Za deferasiroks granule može se razmotriti omjer doza 3:1 (tj. doza deferasiroks granula koja iznosi trećinu brojčane vrijednosti doze deferoksamina). Međutim, ta preporuka o doziranju nije provjerena prospektivnim kliničkim ispitivanjima.

Osim toga, u bolesnika s različitim rijetkim anemijama ili s bolešću srpastih stanica koji su imali koncentraciju željeza u jetri ≥ 7 mg Fe/g suhe težine, primjenom deferasiroks tableta za oralnu suspenziju u dozama do 20 i 30 mg/kg postignuto je sniženje koncentracije željeza u jetri i serumskog feritina usporedivo s onim postignutim u bolesnika s beta-talasemijom.

Placebom kontrolirano randomizirano ispitivanje provedeno je na 225 bolesnika s MDS-om (niski/srednji-1 rizik) i preopterećenjem željezom izazvano transfuzijama. Rezultati ove studije ukazuju da postoji pozitivan utjecaj deferasiroksa na preživljenje bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS, mjera kompozitnog ishoda koja uključuje nefatalne srčane ili jetrene događaje) i razine serumskog feritina. Sigurnosni profil je u skladu s prethodnim ispitivanjima u odraslih bolesnika s MDS-om.

U 5-godišnjem opservacijskom ispitivanju u kojem je 267 djece u dobi od 2 do < 6 godina (pri uključivanju u ispitivanje) s transfuzijskom hemosiderozom primalo deferasiroks, nije bilo klinički značajnih razlika u profilu sigurnosti i podnošljivosti lijeka Exjade u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 6 godina u usporedbi s općom populacijom odraslih i starijih pedijatrijskih bolesnika, uključujući poraste u serumskom kreatininu od $> 33\%$ i iznad gornje granice normale prilikom ≥ 2 uzastopne kontrole (3,1%), i porast alanin aminotransferaze (ALT) iznad 5-erostruke vrijednosti gornje granice normale (4,3%). Pojedinačni slučajevi porasta ALT-a i aspartat aminotransferaze prijavljeni su u 20,0% odnosno 8,3% od 145 bolesnika koji su završili ispitivanje.

U ispitivanju za procjenu sigurnosti deferasiroks filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju, 173 odrasla i pedijatrijska bolesnika s talasemijom ovisnom o transfuziji ili mijelodisplastičnim sindromom liječeni su tijekom 24 tjedana. Uočen je usporediv sigurnosni profil za filmom obložene tablete i tablete za oralnu suspenziju.

Otvoreno ispitivanje s randomizacijom 1:1 provedeno je na 224 pedijatrijska bolesnika u dobi od 2 do <18 godina s anemijom ovisnom o transfuziji i preopterećenjem željezom kako bi se ocijenilo pridržavanje liječenja, djelotvornost i sigurnost deferasiroksa u formulaciji granula u usporedbi s formulacijom tableta za oralnu suspenziju. Većina bolesnika (142; 63,4%) u ispitivanju imala je s beta-talasemiju major, 108 (48,2%) bolesnika prethodno nije primalo terapiju kelacije željeza (engl. *iron chelation therapy*, ICT) (medijan dobi 2 godine; 92,6% u dobi od 2 do <10 godina) i 116 (51,8%) bolesnika je prethodno primalo ICT (medijan dobi 7,5 godina; 71,6% u dobi od 2 do <10 godina) od kojih je 68,1% prethodno primalo deferasiroks. U primarnoj analizi provedenoj nakon 24 tjedna liječenja u bolesnika koji prethodno nisu primali ICT, stopa pridržavanja bila je 84,26% u skupini koja je primala deferasiroks tablete za oralnu suspenziju i 86,84% u skupini koja je primala deferasiroks granule, bez statistički značajne razlike. Slično tome, nije bilo statistički značajne razlike u srednjoj vrijednosti promjena serumskog feritina (SF) od početne vrijednosti između dvije skupine (-171,52 µg/l [95% CI: -517,40; 174,36] za tablete za oralnu suspenziju [engl. *dispersible tablets*, DT] i 4,84 µg/l [95% CI: -333,58; 343,27] za formulaciju granula, razlika između srednjih vrijednosti [granule – DT] 176,36 µg/l [95% CI: -129,00, 481,72], dvostrana p-vrijednost = 0,25). Zaključak ispitivanja bio je da nema razlika u pridržavanju liječenja i djelotvornosti između skupine koja je primala deferasiroks granule i skupine koja je primala deferasiroks tablete za oralnu suspenziju u različitim vremenskim točkama (24 i 48 tjedana). Sigurnosni profil bio je, sveukupno gledano, usporediv između formulacija granula i tableta za oralnu suspenziju.

U bolesnika sa sindromima talasemije neovisnih o transfuziji i s preopterećenjem željezom liječenje deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju ocjenjivano je u jednogodišnjem, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju. Ispitivanjem je uspoređivana djelotvornost dva različita režima doziranja deferasiroks tableta za oralnu suspenziju (početne doze 5 i 10 mg/kg/dan, 55 bolesnika u svakom kraku) i odgovarajućim placebo (56 bolesnika). U ispitivanje je bilo uključeno 145 odraslih bolesnika i 21 pedijatrijski bolesnik. Primarni parametar djelotvornosti bila je promjena koncentracije željeza u jetri (LIC) u odnosu na početnu vrijednost nakon 12 mjeseci liječenja. Jedan od sekundarnih parametara djelotvornosti bio je promjena serumskog feritina od početne vrijednosti do četvrtog tromjesečja. Pri početnoj dozi od 10 mg/kg/dan primjena deferasiroks tableta za oralnu suspenziju dovela je do sniženja pokazatelja ukupne koncentracije željeza u tijelu. Koncentracija željeza u jetri snizila se u prosjeku za 3,80 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre u bolesnika liječenih deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju (početna doza 10 mg/kg/dan), dok se u bolesnika koji su primali placebo ($p < 0,001$) povisila za 0,38 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre. Serumski feritin u prosjeku se snizio za 222,0 µg/l u bolesnika liječenih deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju (početna doza 10 mg/kg/dan) dok se u bolesnika koji su primali placebo ($p < 0,001$) povisio za 115 µg/l.

5.2 Farmakokinetička svojstva

EXJADE granule pokazuju višu bioraspoloživost u usporedbi s formulacijom lijeka EXJADE u obliku tableta za oralnu suspenziju. Nakon prilagodbe jačine, formulacija granula (jačina 4 x 90 mg) bila je ekvivalentna EXJADE formulaciji tablete za oralnu suspenziju (jačina 500 mg) s obzirom na srednju površinu ispod krivulje koncentracije u plazmi i vremena (AUC) kada se uzima natašte. C_{max} je bio povišen za 34% (90% CI: 27,9% - 40,3%); međutim analiza kliničke izloženosti/odgovora nije otkrila nikakve dokaze klinički relevantnih učinaka takvog povišenja.

Apsorpcija

Deferasiroks (formulacija tablete za oralnu suspenziju) se nakon peroralne primjene apsorbira s medijanom vremena do najviše koncentracije (t_{max}) u plazmi od oko 1,5 do 4 sata. Apsolutna bioraspoloživost (AUC) deferasiroksa (formulacija tablete za oralnu suspenziju) je oko 70% u usporedbi s intravenskom dozom. Apsolutna bioraspoloživost formulacije granula nije ustanovljena. Bioraspoloživost deferasiroks granula bila je 52% veća od bioraspoloživosti tableta za oralnu suspenziju.

Ispitivanje učinka hrane koje je uključivalo primjenu granula u zdravih dobrovoljaca natašte te uz nemasni (sadržaj masti = približno 30% kalorija) ili punomasni (sadržaj masti >50% kalorija) obrok ukazalo je na to da su AUC i C_{max} bili blago povišeni nakon nemasnog obroka (za 10% odnosno 11%). Nakon punomasnog obroka, samo je AUC bio blago povišen (za 18%). Kada su granule bile primijenjene uz jabučnu kašu ili jogurt, nije bilo učinka hrane na apsorpciju.

Distribucija

Deferasiroks se u visokom stupnju (99%) veže na proteine plazme, gotovo isključivo na serumski albumin te u odraslih ima mali volumen distribucije od približno 14 litara.

Biotransformacija

Glavni metabolički put deferasiroksa je glukuronidacija s posljedičnim izlučivanjem putem žuči. Vjerojatno se može dogoditi dekonjugacija glukoronidata u crijevu i posljedična reapsorpcija (enterohepatičko kruženje): u ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, primjena kolestiramina nakon jednokratne doze deferasiroksa je dovela do pada od 45% izloženosti deferasiroksu (AUC).

Glukuronidacija deferasiroksa uglavnom se zbiva posredstvom UGT1A1, a u manjoj mjeri i UGT1A3. Izgleda da je u ljudi metabolizam deferasiroksa (oksidativni) kataliziran s CYP450 vrlo slabo zastupljen (oko 8%). *In vitro* nije opaženo da bi hidroksiureja inhibirala metabolizam deferasiroksa.

Eliminacija

Deferasiroks i njegovi metaboliti prvenstveno se izlučuju stolicom (84% doze). Izlučivanje deferasiroksa i njegovih metabolita bubrezima je minimalno (8% doze). Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije ($t_{1/2}$) kretala se u rasponu od 8 do 16 sati. U izlučivanju deferasiroksa putem žuči sudjeluju prijenosnici MRP2 i MXR (BCRP).

Linearnost / nelinearnost

C_{max} i AUC_{0-24h} deferasiroksa povećavaju se otprilike linearno s porastom doze u uvjetima stanja dinamičke ravnoteže. Primjenom višestrukih doza izloženost se povećavala s faktorom akumulacije od 1,3 do 2,3.

Obilježja u bolesnika

Pedijatrijski bolesnici

Ukupna izloženost deferasiroksu adolescenata (12 do ≤ 17 godina) i djece (2 do < 12 godina) nakon jednokratne i višestrukih doza bila je niža od one u odraslih bolesnika. U djece mlađe od 6 godina izloženost je bila oko 50% niža od one u odraslih. Budući da se doziranje individualno prilagođava u skladu s odgovorom bolesnika, ne očekuje se da bi to moglo imati kliničke posljedice.

Spol

U žena je prividni klirens deferasiroksa umjereno niži (za 17,5%) nego u muškaraca. Budući da se doziranje individualno prilagođava u skladu s odgovorom, ne očekuje se da bi to moglo imati kliničke posljedice.

Stariji bolesnici

Farmakokinetika deferasiroksa nije ispitivana u starijih bolesnika (u dobi od 65 godina ili starijih).

Oštećenje bubrega ili jetre

Farmakokinetika deferasiroksa nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem bubrega. Razine jetrenih transaminaza do 5 puta veće od gornje granice normalnog raspona nisu utjecale na farmakokinetiku deferasiroksa.

U kliničkom ispitivanju u kojem su primijenjene jednokratne doze od 20 mg/kg deferasiroks tableta za oralnu suspenziju, prosječna izloženost je povećana za 16% u ispitanika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A) i za 76% u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B) u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Prosječni C_{max} deferasiroksa u ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre je povećan za 22%. U jednog ispitanika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C), izloženost je bila povećana za 2,8 puta (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala. Najvažniji nalazi bili su bubrežna toksičnost i замуćenje leće (katarakte). Slični su nalazi opaženi i u neonatalnih i mladih životinja. Smatra se da je bubrežna toksičnost najvećim dijelom posljedica gubitka željeza u životinja koje prethodno nisu bile preopterećene željezom.

Testovi genotoksičnosti *in vitro* bili su negativni (Amesov test, test kromosomskih aberacija), a deferasiroks je *in vivo* pri letalnim dozama uzrokovao stvaranje mikronukleusa u koštanoj srži, ali ne i u jetri štakora koji nisu bili preopterećeni željezom. Takvi učinci nisu opaženi u štakora s prethodno izazvanim preopterećenjem željezom. Deferasiroks nije bio karcinogen u štakora u 2-godišnjem ispitivanju ni u transgeničnih p53^{+/-} heterozigotnih miševa u 6-mjesečnom ispitivanju.

Potencijalna reproduktivna toksičnost deferasiroksa ispitivana je u štakora i kunića. Deferasiroks nije bio teratogen, no uzrokovao je povećanu učestalost skeletnih varijacija i mrtvorođene mladunčadi štakora pri visokim dozama koje su bile jako toksične za ženke koje nisu bile preopterećene željezom. Deferasiroks nije uzrokovao druge učinke na plodnost ili reprodukciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
krospovidon
povidon
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
poloksamer

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećice od polietilentereftalata (PET)/alumijske/polietilenske (PE) folije.

Jedinično pakiranje sadrži 30 vrećica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. kolovoza 2006.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. travnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

EXJADE 90 mg, 180 mg i 360 mg filmom obložene tablete

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

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

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

EXJADE 90 mg, 180 mg i 360 mg granule u vrećici

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja lijeka EXJADE u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora se dogovoriti oko sadržaja i formata edukacijskog programa s nacionalnim nadležnim tijelom, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i bilo koje druge aspekte programa.

Cilj edukacijskog programa je informiranje zdravstvenih radnika i bolesnika o minimalizaciji rizika od:

- nepridržavanja doziranja i biološkog praćenja
- medikacijskih pogrešaka zbog prijelaza s EXJADE filmom obloženih tableta/granula na generičke inačice deferasiroks tableta za oralnu suspenziju i obratno

Rizik medikacijske pogreške nastaje zbog prijelaza s EXJADE filmom obloženih tableta/granula na generičke inačice deferasiroksa u formulaciji tableta za oralnu suspenziju i obratno, a koje su dostupne na tržištu od različitih nositelja odobrenja, te će isto, kako je prikladno, ovisiti o istodobnoj dostupnosti tih formulacija na nacionalnoj razini. Nositelj odobrenja mora osigurati da se u svakoj zemlji članici gdje se EXJADE nalazi na tržištu, svim zdravstvenim radnicima i bolesnicima za koje se očekuje da će propisivati, izdavati i primjenjivati EXJADE uruči sljedeći edukacijski paket za dostupne formulacije lijeka (EXJADE filmom obložene tablete i EXJADE granule) i za sve indikacije:

- Edukacijski materijal za liječnike
- Informacijski paket za bolesnike

Potrebno je provoditi dodatnu periodičku distribuciju, posebno nakon značajnih sigurnosnih izmjena informacija o lijeku koje opravdavaju nadopunu edukacijskog materijala.

Nositelj odobrenja će koristiti različite vanjske kutije, blistere i tablete za formulacije lijeka (filmom obložene tablete i granule).

Edukacijski materijal za liječnike mora sadržavati:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike (što također uključuje i kontrolni popis za liječnika koji je propisao lijek)

Vodič za zdravstvene radnike mora sadržavati sljedeće ključne elemente kako je prikladno, ovisno o istodobnoj dostupnosti deferasiroks formulacija na nacionalnoj razini:

- opis dostupnih formulacija deferasiroksa (EXJADE filmom obložene tablete i granule) u EU
 - različiti režimi doziranja
 - različiti uvjeti primjene
- tablica konverzije doze EXJADE filmom obloženih tableta/granula i EXJADE tableta za oralnu suspenziju kao referenca prilikom prijelaza s EXJADE filmom obloženih tableta/granula na generičke inačice deferasiroks tableta za oralnu suspenziju i obratno
- preporučene doze i pravila za početak liječenja
- potreba mjesečnog praćenja serumskog feritina

- informacija o tome da deferasiroks uzrokuje povišenje serumskog kreatinina kod nekih bolesnika
 - potreba praćenja serumskog kreatinina
 - u dva navrata prije početka liječenja
 - svakog tjedna tijekom prvog mjeseca nakon početka liječenja ili nakon prilagodbe terapije
 - poslije toga jednom mjesečno
 - potreba smanjenja doze za 7 mg/kg ako dođe do rasta serumskog kreatinina:
 - odrasli bolesnici: >33% iznad početne vrijednosti i klirens kreatinina <DGN (90 ml/min)
 - pedijatrijski bolesnici: bilo >GGN ili kad klirens kreatinina padne na <DGN u dva uzastopna posjeta.
 - potreba da se prekine liječenje nakon smanjenja doze u slučaju porasta serumskog kreatinina:
 - odrasli i pedijatrijski bolesnici: ostaje >33% iznad početne vrijednosti ili klirens kreatinina <DGN (90 ml/min)
 - potreba da se razmotri biopsija bubrega:
 - kad je serumski kreatinin povišen, a otkrivena je još jedna abnormalnost (npr. proteinurija, znakovi Fanconijeva sindroma).
- važnost mjerenja klirensa kreatinina
- kratak pregled metoda mjerenja klirensa kreatinina
- informacija o tome da u bolesnika liječenih lijekom EXJADE može doći do povišenja serumskih transaminaza
 - potreba za testovima jetrene funkcije prije propisivanja lijeka, a zatim u mjesečnim razmacima ili češće ako postoji klinička indikacija
 - da se ne propisuje bolesnicima s prethodnom teškom bolešću jetre
 - potreba prekida liječenja ako se uoči ustrajno i progresivno povišenje jetrenih enzima.
- potreba za godišnjim pregledom sluha i vida

- potreba za tabličnim prikazom vrijednosti serumskog kreatinina, klirensa kreatinina, proteinurije, jetrenih enzima, feritina, izmjerenih prije početka liječenja, npr.:

Prije početka liječenja	
Serumski kreatinin na dan – X	Vrijednost 1
Serumski kreatinin na dan – Y	Vrijednost 2

X i Y su dani (koji će biti određeni) prije početka liječenja kada je potrebno obaviti spomenuta mjerenja.

- upozorenje o riziku od prekomjerne kelacije i o potrebi za pažljivim praćenjem razina serumskog feritina te bubrežne i jetrene funkcije
- pravila za prilagodbe terapijske doze i prekid liječenja kad se postigne ciljana koncentracija serumskog feritina +/- željeza u jetri
- preporuke za liječenje sindroma talasemije neovisne o transfuziji:
 - informacija da se za bolesnike sa sindromima talasemije neovisne o transfuziji predlaže samo jedan ciklus terapije
 - upozorenje o potrebi pozornijeg praćenja koncentracija željeza u jetri i serumskog feritina u pedijatrijskoj populaciji
 - upozorenje o trenutačno nepoznatim sigurnosnim posljedicama dugotrajnog liječenja u pedijatrijskoj populaciji

Informacijski paket za bolesnike mora sadržavati:

- Uputu o lijeku
- Vodič za bolesnike

Vodič za bolesnike mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- informacije o potrebi redovitog praćenja serumskog kreatinina, klirensa kreatinina, proteinurije, jetrenih enzima, feritina i kada je te pretrage potrebno obaviti
- informaciju o tome da je potrebno razmotriti mogućnost biopsije bubrega ako se pojave značajne abnormalnosti bubrega
- raspoloživost nekoliko oralnih formulacija (npr. filmom obložene tablete, granule i generička inačica deferasiroks tableta za oralnu suspenziju) i glavne razlike povezane s tim formulacijama lijeka (npr. različiti režimi doziranja, različiti uvjeti primjene osobito s obzirom na hranu)

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Radi procjene dugotrajne izloženosti i sigurnosti deferasiroks tableta za oralnu suspenziju i filmom obloženih tableta, nositelj odobrenja treba provesti opservacijsko kohortno ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s talasemijom neovisnoj o transfuziji koji su stariji od 10 godina i za koje je deferoksamin kontraindiciran ili neodgovarajući, u skladu s protokolom ispitivanja s kojim se CHMP složio. Završno izvješće o ispitivanju se treba predati do	srpanj 2025.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Exjade 90 mg filmom obložene tablete

deferasiroks

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 90 mg deferasiroksa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

30 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/356/011	30 filmom obloženih tableta
EU/1/06/356/012	90 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Exjade 90 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

1. NAZIV LIJEKA

Exjade 90 mg filmom obložene tablete
deferasiroks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 90 mg deferasiroksa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

Višestruko pakiranje: 300 (10 pakiranja od 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/356/013

300 (10 pakiranja od 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Exjade 90 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Exjade 90 mg filmom obložene tablete
deferasiroks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 90 mg deferasiroksa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

30 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/356/013

300 (10 pakiranja od 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Exjade 90 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Exjade 90 mg filmom obložene tablete
deferasiroks

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Exjade 180 mg filmom obložene tablete

deferasiroks

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 180 mg deferasiroksa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

30 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/356/014	30 filmom obloženih tableta
EU/1/06/356/015	90 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Exjade 180 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

1. NAZIV LIJEKA

Exjade 180 mg filmom obložene tablete
deferasiroks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 180 mg deferasiroksa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

Višestruko pakiranje: 300 (10 pakiranja od 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/356/016

300 (10 pakiranja od 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Exjade 180 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Exjade 180 mg filmom obložene tablete
deferasiroks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 180 mg deferasiroksa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

30 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/356/016

300 (10 pakiranja od 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Exjade 180 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Exjade 180 mg filmom obložene tablete
deferasiroks

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Exjade 360 mg filmom obložene tablete

deferasiroks

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 360 mg deferasiroksa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

30 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/356/017	30 filmom obloženih tableta
EU/1/06/356/018	90 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Exjade 360 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

1. NAZIV LIJEKA

Exjade 360 mg filmom obložene tablete
deferasiroks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 360 mg deferasiroksa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

Višestruko pakiranje: 300 (10 pakiranja od 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/356/019

300 (10 pakiranja od 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Exjade 360 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Exjade 360 mg filmom obložene tablete
deferasiroks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 360 mg deferasiroksa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

30 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/356/019

300 (10 pakiranja od 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Exjade 360 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Exjade 360 mg filmom obložene tablete
deferasiroks

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Exjade 90 mg granule u vrećici
deferasiroks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka vrećica sadrži 90 mg deferasiroksa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

30 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/356/020 30 vrećica

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Exjade 90 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Exjade 90 mg granule
deferasiroks
Za primjenu kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

162 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Exjade 180 mg granule u vrećici
deferasiroks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka vrećica sadrži 180 mg deferasiroksa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

30 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/356/021 30 vrećica

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Exjade 180 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Exjade 180 mg granule
deferasiroks
Za primjenu kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

324 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Exjade 360 mg granule u vrećici
deferasiroks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka vrećica sadrži 360 mg deferasiroksa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

30 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/356/022 30 vrećica

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Exjade 360 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Exjade 360 mg granule
deferasiroks
Za primjenu kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

648 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

EXJADE 90 mg filmom obložene tablete
EXJADE 180 mg filmom obložene tablete
EXJADE 360 mg filmom obložene tablete
deferasiroks

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je EXJADE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati EXJADE
3. Kako uzimati EXJADE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati EXJADE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je EXJADE i za što se koristi

Što je EXJADE

EXJADE sadrži djelatnu tvar koja se zove deferasiroks. To je kelator željeza, lijek koji se koristi za uklanjanje viška željeza iz tijela (također se zove preopterećenje željezom). On hvata i uklanja višak željeza koje se potom izlučuje uglavnom stolicom.

Za što se EXJADE koristi

U bolesnika s različitim vrstama anemije (npr. talasemijom, bolešću srpastih stanica ili mijelodisplastičnim sindromima (MDS)) može biti nužno provoditi ponovljene transfuzije krvi. No ponovljene transfuzije krvi mogu uzrokovati prekomjerno nakupljanje željeza. To se događa zato što krv sadrži željezo, a ne postoji prirodan način na koji bi tijelo uklonilo višak željeza primljen transfuzijama krvi. U bolesnika sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji s vremenom se može razviti i preopterećenost željezom, uglavnom zbog pojačane apsorpcije željeza unesenog u tijelo prehranom s obzirom na nizak broj krvnih stanica. Višak željeza s vremenom može oštetiti važne organe, poput jetre i srca. Da bi se uklonio višak željeza i smanjio rizik od oštećenja organa, koriste se lijekovi koji se nazivaju *kelatorima željeza*.

EXJADE se koristi za liječenje kroničnog preopterećenja željezom uzrokovanog čestim transfuzijama krvi u bolesnika s beta-talasemijom major u dobi od 6 godina i starijih.

EXJADE se također koristi za liječenje kroničnog preopterećenja željezom kada je terapija deferoxaminom kontraindicirana ili neodgovarajuća u bolesnika s beta-talasemijom major s preopterećenjem željezom uzrokovanim rijetkim transfuzijama krvi, u bolesnika s ostalim vrstama anemija te u djece u dobi od 2 do 5 godina.

EXJADE se također koristi za liječenje bolesnika u dobi od 10 godina ili starijih u kojih je došlo do preopterećenja željezom povezanog sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati EXJADE

Nemojte uzimati EXJADE

- ako ste alergični na deferasiroks ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako se to odnosi na Vas, **obavijestite svog liječnika prije nego počnete uzimati EXJADE**. Ako mislite da biste mogli biti alergični, posavjetujte se sa svojim liječnikom.
- ako imate umjerenu ili tešku bolest bubrega.
- ako trenutno uzimate bilo koje druge lijekove koji su također kelatori željeza.

EXJADE se ne preporučuje

- ako ste u uznapredovalom stadiju mijelodisplastičnog sindroma (MDS; bolest smanjenog stvaranja krvnih stanica u koštanoj srži) ili ako imate uznapredovali stadij raka.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete EXJADE:

- ako imate probleme s bubrezima ili jetrom.
- ako zbog preopterećenja željezom imate probleme sa srcem.
- ako primijetite izrazito smanjenje izlučivanja mokraće (znak bubrežnog problema).
- ako razvijete jaki osip ili teškoće pri disanju i omaglicu ili oticanje uglavnom lica i grla (znakovi teške alergijske reakcije, vidjeti također dio 4. „Moguće nuspojave”).
- ako primijetite kombinaciju bilo kojih od sljedećih simptoma: osip, crvenu kožu, stvaranje mjehurića na usnicama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, vrućicu, simptome nalik gripi, povećane limfne čvorove (znakovi teške kožne reakcije, vidjeti također dio 4. „Moguće nuspojave”).
- ako osjetite kombinaciju omamljenosti, bolova u gornjem desnom dijelu trbuha, požutite ili Vam se pojača žutilo kože ili očiju i imate tamnu mokraću (znakovi jetrenih problema).
- ako primijetite poteškoće u razmišljanju, pamćenju informacija ili rješavanju problema, smanjenu pozornost ili svijest ili osjećaj izrazite pospanosti uz nisku razinu energije (znakovi visoke razine amonijaka u Vašoj krvi, što može biti povezano s jetrenim ili bubrežnim tegobama, vidjeti također dio 4. „Moguće nuspojave”).
- ako povraćate krv i/ili imate crne stolice.
- ako imate česte bolove u trbuhu, posebno nakon jela ili uzimanja lijeka EXJADE.
- ako imate česte žgaravice.
- ako imate nizak broj krvnih pločica ili bijelih krvnih stanica u krvnoj pretrazi.
- ako imate zamagljen vid.
- ako imate proljev ili povraćate.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, odmah obavijestite svog liječnika.

Praćenje liječenja lijekom EXJADE

Tijekom liječenja redovito ćete obavljati pretrage krvi i mokraće. Njima će se pratiti količina željeza u Vašem tijelu (razina *feritina* u krvi) da se vidi kako dobro EXJADE djeluje. Pretragama će se pratiti i funkcija Vaših bubrega (razina kreatinina u krvi, prisutnost bjelančevina u mokraći) i jetrene funkcije (razina transaminaza u krvi). Vaš liječnik može zatražiti da Vam se napravi biopsija bubrega ukoliko sumnja na značajno oštećenje bubrega. Možda ćete obaviti i pretragu MR-om (snimanje magnetskom rezonancijom) kako bi se utvrdila količina željeza u Vašoj jetri. Liječnik će uzeti u obzir nalaze tih pretraga prilikom odlučivanja o najprikladnijoj dozi lijeka EXJADE za Vas, a na temelju tih pretraga će odlučiti i kada morate prekinuti uzimanje lijeka EXJADE.

Kao mjeru opreza, svake ćete godine, sve dok se liječite, kontrolirati vid i sluh.

Drugi lijekovi i EXJADE

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To se posebno odnosi na:

- druge kelatore željeza, koji se ne smiju uzimati s lijekom EXJADE,
- antacide (lijekove koji se koriste za liječenje žgaravice) koji sadrže aluminij, koji se ne smiju uzimati u isto doba dana kada i EXJADE,
- ciklosporin (koristi se za sprečavanje odbacivanja presađenog organa ili za druga stanja kao što su reumatoidni artritis ili atopijski dermatitis),
- simvastatin (koristi se za sniženje kolesterola),
- određene lijekove protiv bolova ili protuupalne lijekove (npr. acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, kortikosteroidi),
- oralne bisfosfonate (koriste se za liječenje osteoporoze),
- antikoagulantne lijekove (koriste se za sprečavanje ili liječenje krvnih ugrušaka),
- hormonske kontraceptivne lijekove (lijekovi za kontrolu začeca),
- bepridil, ergotamin (koristi se za liječenje srčanih problema i migrene),
- repaglinid (koristi se za liječenje šećerne bolesti),
- rifampicin (koristi se za liječenje tuberkuloze),
- fenitoin, fenobarbital, karbamazepin (koriste se za liječenje epilepsije),
- ritonavir (koristi se za liječenje HIV infekcije),
- paklitaksel (koristi se za liječenje raka),
- teofilin (koristi se za liječenje bolesti dišnih puteva poput astme),
- klozapin (koristi se za liječenje psihijatrijskih poremećaja poput shizofrenije),
- tizanidin (koristi se kao lijek za opuštanje mišića),
- kolestiramin (koristi se za snižavanje razina kolesterola u krvi),
- busulfan (koji se koristi kao terapija prije transplantacije radi uništavanja postojeće koštane srži prije transplantacije),
- midazolam (koji se koristi za ublažavanje tjeskobe i/ili poteškoća sa spavanjem).

Možda će biti potrebno napraviti dodatne pretrage za neke od ovih lijekova radi praćenja njihovih razina u krvi.

Starije osobe (65 godina i više)

Osobe u dobi od 65 godina i više mogu uzimati EXJADE u istim dozama kao i druge odrasle osobe. Stariji bolesnici mogu imati više nuspojava (osobito proljev) od mlađih bolesnika. Njihov ih liječnik treba pažljivo pratiti s obzirom na nuspojave jer će možda biti potrebna prilagodba doze.

Djeca i adolescenti

EXJADE mogu uzimati djeca i adolescenti u dobi od 2 godine i stariji koji primaju redovite transfuzije krvi te djeca i adolescenti u dobi od 10 godina i stariji koji ne primaju redovite transfuzije krvi. Kako pacijenti budu rasli, liječnik će prilagođavati dozu.

EXJADE se ne preporučuje za djecu mlađu od 2 godine.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

EXJADE se ne preporučuje tijekom trudnoće, osim ako to nije posve neophodno.

Ako trenutno uzimate hormonske kontraceptive radi sprječavanja trudnoće, morate koristiti dodatnu ili drugačiju vrstu kontracepcije (npr. prezervativ), budući da EXJADE može smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva.

Tijekom liječenja lijekom EXJADE ne preporučuje se dojenje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako nakon uzimanja lijeka EXJADE osjetite omaglicu, nemojte upravljati vozilima niti raditi s alatima ili strojevima sve dok se ponovno ne počnete osjećati normalno.

EXJADE sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati EXJADE

Liječenje lijekom EXJADE će nadzirati liječnik iskusan u liječenju preopterećenja željezom, uzrokovanog transfuzijama krvi.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka EXJADE uzeti

Doza lijeka EXJADE u svakog bolesnika ovisi o njegovoj tjelesnoj težini. Liječnik će izračunati kolika Vam doza treba i reći koliko tableta trebate uzimati svakoga dana.

- Uobičajena dnevna doza EXJADE filmom obloženih tableta na početku liječenja za bolesnike koji primaju redovite transfuzije krvi je 14 mg po kilogramu tjelesne težine. Liječnik može preporučiti višu ili nižu početnu dozu, ovisno o Vašim individualnim potrebama.
- Uobičajena dnevna doza EXJADE filmom obloženih tableta na početku liječenja za bolesnike koji ne primaju redovite transfuzije krvi je 7 mg po kilogramu tjelesne težine.
- Ovisno o Vašem odgovoru na liječenje, liječnik kasnije može prilagoditi liječenje višom ili nižom dozom.
- Najviša preporučena dnevna doza EXJADE filmom obloženih tableta je:
 - 28 mg po kilogramu tjelesne težine za bolesnike koji primaju redovite transfuzije krvi,
 - 14 mg po kilogramu tjelesne težine za odrasle bolesnike koji ne primaju redovite transfuzije krvi,
 - 7 mg po kilogramu tjelesne težine za djecu i adolescente koji ne primaju redovite transfuzije krvi.

U nekim državama, deferasiroks također može biti dostupan u obliku tableta za oralnu suspenziju koje su proizveli neki drugi proizvođači. Ako prelazite s takvih tableta za oralnu suspenziju na EXJADE filmom obložene tablete, Vaša doza će se promijeniti. Liječnik će izračunati kolika Vam doza treba i reći koliko filmom obloženih tableta trebate uzimati svakoga dana.

Kada uzimati EXJADE

- EXJADE uzimajte jednom na dan, svaki dan, približno u isto vrijeme svakoga dana uz malo vode.
 - EXJADE filmom obložene tablete uzimajte ili na prazan želudac ili uz lagani obrok.
- Uzimanje lijeka EXJADE svakoga dana u isto vrijeme pomoći će Vam da se sjetite kada uzeti tablete.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, EXJADE filmom obložene tablete mogu se zdrobiti i uzeti posipanjem cijele doze na meku hranu kao što je jogurt ili jabučna kaša (pire od jabuke). Hranu treba odmah i u cijelosti konzumirati. Ne pohranjujte je za buduću uporabu.

Koliko dugo uzimati EXJADE

EXJADE uzimajte svakog dana, onoliko dugo koliko Vam je rekao liječnik. To je dugotrajno liječenje koje bi moglo trajati mjesecima ili godinama. Liječnik će redovito pratiti Vaše stanje kako bi provjerio ima li liječenje željeni učinak (pogledajte također dio 2: „Praćenje liječenja lijekom EXJADE“).

Ako imate pitanja o tome koliko dugo uzimati EXJADE, obratite se svom liječniku.

Ako uzmete više lijeka EXJADE nego što ste trebali

Ako ste uzeli previše lijeka EXJADE, ili je tablete zabunom uzeo netko drugi, odmah se javite svome liječniku ili u bolnicu i zatražite savjet. Pokažite liječniku pakiranje tableta. Možda će biti potrebna hitna medicinska skrb. Mogli biste razviti nuspojave poput boli u trbuhu, proljeva, mučnine i povraćanja te tegobe s bubrežima ili jetrom koje mogu biti ozbiljne.

Ako ste zaboravili uzeti EXJADE

Ako ste propustili uzeti dozu, uzmite ju istog dana čim se sjetite. Iduću dozu uzmite prema uobičajenom rasporedu. Sljedećeg dana nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu(e).

Ako prestanete uzimati EXJADE

Ne prekidajte uzimanje lijeka EXJADE, osim ako Vam to ne kaže liječnik. Ako ga prestanete uzimati, višak željeza više se neće uklanjati iz Vašeg tijela (pogledajte također dio „Koliko dugo uzimati EXJADE“).

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave su većinom blage do umjerene i obično nestaju nakon nekoliko dana do nekoliko tjedana liječenja.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i treba ih odmah liječiti.

Ove nuspojave su manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) ili rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba).

- Ako dobijete teški osip ili teškoće pri disanju i omaglicu ili oticanje uglavnom lica i grla (znakovi teške alergijske reakcije),
 - Ako primijetite kombinaciju bilo kojih od sljedećih simptoma: osip, crvenu kožu, mjehuriće na usnicama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, vrućicu, simptome nalik gripu, povećane limfne čvorove (znakovi teških kožnih reakcija),
 - Ako primijetite izrazito smanjenje izlučivanja mokraće (znak bubrežnog problema),
 - Ako osjetite kombinaciju omamljenosti, bolova u gornjem desnom dijelu trbuha, požućite ili Vam se pojača žutilo kože ili očiju i imate tamnu mokraću (znakovi jetrenih problema),
 - Ako primijetite poteškoće u razmišljanju, pamćenju informacija ili rješavanju problema, smanjenu pozornost ili svijest ili osjećaj izrazite pospanosti uz nisku razinu energiju (znakovi visoke razine amonijaka u Vašoj krvi, što može biti povezano s jetrenim ili bubrežnim tegobama te dovesti do promjene moždane funkcije),
 - Ako povraćate krv i/ili imate crne stolice,
 - Ako imate česte bolove u trbuhu, posebno nakon jela ili uzimanja lijeka EXJADE,
 - Ako imate česte žgaravice,
 - Ako imate djelomičan gubitak vida,
 - Ako osjetite jaku bol u gornjem dijelu trbuha (pankreatitis),
- prestanite uzimati ovaj lijek i odmah obavijestite svog liječnika.**

Neke nuspojave mogu postati ozbiljne.

Ove nuspojave su manje česte.

- Ako Vam se zamagli ili zamuti vid,
 - Ako Vam oslabi sluh,
- čim prije obavijestite svog liječnika.**

Druge nuspojave

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Poremećaj testova funkcije bubrega.

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Probavni poremećaji poput mučnine, povraćanja, proljeva, boli u trbuhu, nadutosti, zatvora i probavnih tegoba
- Osip
- Glavobolja
- Poremećaj testova jetrene funkcije
- Svrbež
- Poremećaj testova mokraćne (bjelančevine u mokraći)

Ako se bilo koja od ovih nuspojava kod Vas javi u teškom obliku, obavijestite svog liječnika.

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Omaglica
- Vrućica
- Grlobolja
- Oticanje ruku ili nogu
- Promjena boje kože
- Tjeskoba
- Poremećaj spavanja
- Umor

Ako se bilo koja od tih nuspojava kod Vas javi u teškom obliku, obavijestite svog liječnika.

Učestalost nije poznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

- Smanjenje broja stanica koje su uključene u zgrušavanje krvi (trombocitopenija), broja crvenih krvnih stanica (pogoršanje anemije), broja bijelih krvnih stanica (neutropenija) ili svih vrsta krvnih stanica (pancitopenija)
- Gubitak kose
- Bubrežni kamenci
- Slabo mokrenje
- Probijanje stijenke želuca ili crijeva koje može biti bolno i uzrokovati mučninu
- Jaka bol u gornjem dijelu trbuha (pankreatitis)
- Nenormalna razina kiseline u krvi

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati EXJADE

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“/„EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako je pakiranje oštećeno ili su vidljivi znakovi otvaranja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što EXJADE sadrži

Djelatna tvar je deferasiroks.

Svaka EXJADE 90 mg filmom obložena tableta sadrži 90 mg deferasiroksa.

Svaka EXJADE 180 mg filmom obložena tableta sadrži 180 mg deferasiroksa.

Svaka EXJADE 360 mg filmom obložena tableta sadrži 360 mg deferasiroksa.

Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, krosповidon, povidon, magnezijev stearat, koloidni bezvodni silicijev dioksid i poloksamer. Ovojnica tablete sadrži: hipromelozu, titanijev dioksid (E171), makrogol (4000), talk, indigo carmine aluminium lake (E132).

Kako EXJADE izgleda i sadržaj pakiranja

EXJADE se isporučuje u obliku filmom obloženih tableta. Filmom obložene tablete su ovalne i bikonveksne.

- EXJADE 90 mg filmom obložene tablete su svijetlo plave i na jednoj strani imaju otisnutu oznaku „90“, a na drugoj strani „NVR“.
- EXJADE 180 mg filmom obložene tablete su srednje plave i na jednoj strani imaju otisnutu oznaku „180“, a na drugoj strani „NVR“.
- EXJADE 360 mg filmom obložene tablete su tamno plave i na jednoj strani imaju otisnutu oznaku „360“, a na drugoj strani „NVR“.

Svako blister pakiranje sadrži 30 ili 90 filmom obloženih tableta. Višestruko pakiranje sadrži 300 (10 pakiranja od 30) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja ili jačine lijeka.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irska

Proizvođač

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Njemačka

Novartis Farmacéutica SA

Ronda de Santa Maria 158

08210 Barberà del Vallès, Barcelona

Španjolska

Sandoz S.R.L.

Str. Livezeni nr. 7A

540472 Targu Mures

Rumunjska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

EXJADE 90 mg granule u vrećici
EXJADE 180 mg granule u vrećici
EXJADE 360 mg granule u vrećici
deferasiroks

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je EXJADE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati EXJADE
3. Kako uzimati EXJADE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati EXJADE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je EXJADE i za što se koristi

Što je EXJADE

EXJADE sadrži djelatnu tvar koja se zove deferasiroks. To je kelator željeza, lijek koji se koristi za uklanjanje viška željeza iz tijela (također se zove preopterećenje željezom). On hvata i uklanja višak željeza koje se potom izlučuje uglavnom stolicom.

Za što se EXJADE koristi

U bolesnika s različitim vrstama anemije (npr. talasemijom, bolešću srpastih stanica ili mijelodisplastičnim sindromima (MDS)) može biti nužno provoditi ponovljene transfuzije krvi. No ponovljene transfuzije krvi mogu uzrokovati prekomjerno nakupljanje željeza. To se događa zato što krv sadrži željezo, a ne postoji prirodan način na koji bi tijelo uklonilo višak željeza primljen transfuzijama krvi. U bolesnika sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji s vremenom se može razviti i preopterećenost željezom, uglavnom zbog pojačane apsorpcije željeza unesenog u tijelo prehranom s obzirom na nizak broj krvnih stanica. Višak željeza s vremenom može oštetiti važne organe, poput jetre i srca. Da bi se uklonio višak željeza i smanjio rizik od oštećenja organa, koriste se lijekovi koji se nazivaju *kelatorima željeza*.

EXJADE se koristi za liječenje kroničnog preopterećenja željezom uzrokovanog čestim transfuzijama krvi u bolesnika s beta-talasemijom major u dobi od 6 godina i starijih.

EXJADE se također koristi za liječenje kroničnog preopterećenja željezom kada je terapija deferoxaminom kontraindicirana ili neodgovarajuća u bolesnika s beta-talasemijom major s preopterećenjem željezom uzrokovanim rijetkim transfuzijama krvi, u bolesnika s ostalim vrstama anemija te u djece u dobi od 2 do 5 godina.

EXJADE se također koristi za liječenje bolesnika u dobi od 10 godina ili starijih u kojih je došlo do preopterećenja željezom povezanog sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati EXJADE

Nemojte uzimati EXJADE

- ako ste alergični na deferasiroks ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako se to odnosi na Vas, **obavijestite svog liječnika prije nego počnete uzimati EXJADE.** Ako mislite da biste mogli biti alergični, posavjetujte se sa svojim liječnikom.
- ako imate umjerenu ili tešku bolest bubrega.
- ako trenutno uzimate bilo koje druge lijekove koji su također kelatori željeza.

EXJADE se ne preporučuje

- ako ste u uznapredovalom stadiju mijelodisplastičnog sindroma (MDS; bolest smanjenog stvaranja krvnih stanica u koštanoj srži) ili ako imate uznapredovali stadij raka.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete EXJADE:

- ako imate probleme s bubrezima ili jetrom.
- ako zbog preopterećenja željezom imate probleme sa srcem.
- ako primijetite izrazito smanjenje izlučivanja mokraće (znak bubrežnog problema).
- ako razvijete jaki osip ili teškoće pri disanju i omaglicu ili oticanje uglavnom lica i grla (znakovi teške alergijske reakcije, vidjeti također dio 4. „Moguće nuspojave”).
- ako primijetite kombinaciju bilo kojih od sljedećih simptoma: osip, crvenu kožu, stvaranje mjehurića na usnicama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, vrućicu, simptome nalik gripi, povećane limfne čvorove (znakovi teške kožne reakcije, vidjeti također dio 4. „Moguće nuspojave”).
- ako osjetite kombinaciju omamljenosti, bolova u gornjem desnom dijelu trbuha, požitite ili Vam se pojača žutilo kože ili očiju i imate tamnu mokraću (znakovi jetrenih problema).
- ako primijetite poteškoće u razmišljanju, pamćenju informacija ili rješavanju problema, smanjenu pozornost ili svijest ili osjećaj izrazite pospanosti uz nisku razinu energije (znakovi visoke razine amonijaka u Vašoj krvi, što može biti povezano s jetrenim ili bubrežnim tegobama, vidjeti također dio 4. „Moguće nuspojave”).
- ako povraćate krv i/ili imate crne stolice.
- ako imate česte bolove u trbuhu, posebno nakon jela ili uzimanja lijeka EXJADE.
- ako imate česte žgaravice.
- ako imate nizak broj krvnih pločica ili bijelih krvnih stanica u krvnoj pretrazi.
- ako imate zamagljen vid.
- ako imate proljev ili povraćate.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, odmah obavijestite svog liječnika.

Praćenje liječenja lijekom EXJADE

Tijekom liječenja redovito ćete obavljati pretrage krvi i mokraće. Njima će se pratiti količina željeza u Vašem tijelu (razina *feritina* u krvi) da se vidi kako dobro EXJADE djeluje. Pretragama će se pratiti i funkcija Vaših bubrega (razina kreatinina u krvi, prisutnost bjelančevina u mokraći) i jetrene funkcije (razina transaminaza u krvi). Vaš liječnik može zatražiti da Vam se napravi biopsija bubrega ukoliko sumnja na značajno oštećenje bubrega. Možda ćete obaviti i pretragu MR-om (snimanje magnetskom rezonancijom) kako bi se utvrdila količina željeza u Vašoj jetri. Liječnik će uzeti u obzir nalaze tih pretraga prilikom odlučivanja o najprikladnijoj dozi lijeka EXJADE za Vas, a na temelju tih pretraga će odlučiti i kada morate prekinuti uzimanje lijeka EXJADE.

Kao mjeru opreza, svake ćete godine, sve dok se liječite, kontrolirati vid i sluh.

Drugi lijekovi i EXJADE

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To se posebno odnosi na:

- druge kelatore željeza, koji se ne smiju uzimati s lijekom EXJADE,
- antacide (lijekove koji se koriste za liječenje žgaravice) koji sadrže aluminij, koji se ne smiju uzimati u isto doba dana kada i EXJADE,
- ciklosporin (koristi se za sprečavanje odbacivanja presađenog organa ili za druga stanja kao što su reumatoidni artritis ili atopijski dermatitis),
- simvastatin (koristi se za sniženje kolesterola),
- određene lijekove protiv bolova ili protuupalne lijekove (npr. acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, kortikosteroidi),
- oralne bisfosfonate (koriste se za liječenje osteoporoze),
- antikoagulantne lijekove (koriste se za sprečavanje ili liječenje krvnih ugrušaka),
- hormonske kontraceptivne lijekove (lijekovi za kontrolu začeca),
- bepridil, ergotamin (koristi se za liječenje srčanih problema i migrene),
- repaglinid (koristi se za liječenje šećerne bolesti),
- rifampicin (koristi se za liječenje tuberkuloze),
- fenitoin, fenobarbital, karbamazepin (koriste se za liječenje epilepsije),
- ritonavir (koristi se za liječenje HIV infekcije),
- paklitaksel (koristi se za liječenje raka),
- teofilin (koristi se za liječenje bolesti dišnih puteva poput astme),
- klozapin (koristi se za liječenje psihijatrijskih poremećaja poput shizofrenije),
- tizanidin (koristi se kao lijek za opuštanje mišića),
- kolestiramin (koristi se za snižavanje razina kolesterola u krvi),
- busulfan (koji se koristi kao terapija prije transplantacije radi uništavanja postojeće koštane srži prije transplantacije),
- midazolam (koji se koristi za ublažavanje tjeskobe i/ili poteškoća sa spavanjem).

Možda će biti potrebno napraviti dodatne pretrage za neke od ovih lijekova radi praćenja njihovih razina u krvi.

Starije osobe (65 godina i više)

Osobe u dobi od 65 godina i više mogu uzimati EXJADE u istim dozama kao i druge odrasle osobe. Stariji bolesnici mogu imati više nuspojava (osobito proljev) od mlađih bolesnika. Njihov ih liječnik treba pažljivo pratiti s obzirom na nuspojave jer će možda biti potrebna prilagodba doze.

Djeca i adolescenti

EXJADE mogu uzimati djeca i adolescenti u dobi od 2 godine i stariji koji primaju redovite transfuzije krvi te djeca i adolescenti u dobi od 10 godina i stariji koji ne primaju redovite transfuzije krvi. Kako pacijenti budu rasli, liječnik će prilagođavati dozu.

EXJADE se ne preporučuje za djecu mlađu od 2 godine.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

EXJADE se ne preporučuje tijekom trudnoće, osim ako to nije posve neophodno.

Ako trenutno uzimate hormonske kontraceptive radi sprječavanja trudnoće, morate koristiti dodatnu ili drugačiju vrstu kontracepcije (npr. prezervativ), budući da EXJADE može smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva.

Tijekom liječenja lijekom EXJADE ne preporučuje se dojenje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako nakon uzimanja lijeka EXJADE osjetite omaglicu, nemojte upravljati vozilima niti raditi s alatima ili strojevima sve dok se ponovno ne počnete osjećati normalno.

EXJADE sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati EXJADE

Liječenje lijekom EXJADE će nadzirati liječnik iskusan u liječenju preopterećenja željezom, uzrokovanog transfuzijama krvi.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka EXJADE uzeti

Doza lijeka EXJADE u svakog bolesnika ovisi o njegovoj tjelesnoj težini. Liječnik će izračunati kolika Vam doza treba i reći koliko vrećica trebate uzimati svakoga dana.

- Uobičajena dnevna doza EXJADE granula na početku liječenja za bolesnike koji primaju redovite transfuzije krvi je 14 mg po kilogramu tjelesne težine. Liječnik može preporučiti višu ili nižu početnu dozu, ovisno o Vašim individualnim potrebama.
- Uobičajena dnevna doza EXJADE granula na početku liječenja za bolesnike koji ne primaju redovite transfuzije krvi je 7 mg po kilogramu tjelesne težine.
- Ovisno o Vašem odgovoru na liječenje, liječnik kasnije može prilagoditi liječenje višom ili nižom dozom.
- Najviša preporučena dnevna doza EXJADE granula je:
 - 28 mg po kilogramu tjelesne težine za bolesnike koji primaju redovite transfuzije krvi,
 - 14 mg po kilogramu tjelesne težine za odrasle bolesnike koji ne primaju redovite transfuzije krvi,
 - 7 mg po kilogramu tjelesne težine za djecu i adolescente koji ne primaju redovite transfuzije krvi.

U nekim državama, deferasiroks također može biti dostupan u obliku tableta za oralnu suspenziju koje su proizveli neki drugi proizvođači. Ako prelazite s takvih tableta za oralnu suspenziju na EXJADE granule, Vaša doza će se promijeniti. Liječnik će izračunati kolika Vam doza treba i reći koliko vrećica granula trebate uzimati svakoga dana.

Kada uzimati EXJADE

- EXJADE uzimajte jednom na dan, svaki dan, približno u isto vrijeme svakoga dana.
- EXJADE granule uzimajte uz lagani obrok ili bez njega.

Uzimanje lijeka EXJADE svakoga dana u isto vrijeme pomoći će Vam da se sjetite kada uzeti lijek.

EXJADE granule trebaju se uzeti posipanjem cijele doze na meku hranu kao što je jogurt ili jabučna kaša (pire od jabuke). Hranu treba odmah i u cijelosti konzumirati. Ne pohranjujte je za buduću uporabu.

Koliko dugo uzimati EXJADE

EXJADE uzimajte svakog dana, onoliko dugo koliko Vam je rekao liječnik. To je dugotrajno liječenje koje bi moglo trajati mjesecima ili godinama. Liječnik će redovito pratiti Vaše stanje kako bi provjerio ima li liječenje željeni učinak (pogledajte također dio 2: „Praćenje liječenja lijekom EXJADE“).

Ako imate pitanja o tome koliko dugo uzimati EXJADE, obratite se svom liječniku.

Ako uzmete više lijeka EXJADE nego što ste trebali

Ako ste uzeli previše lijeka EXJADE, ili je granule zabunom uzeo netko drugi, odmah se javite svome liječniku ili u bolnicu i zatražite savjet. Pokažite liječniku pakiranje granula. Možda će biti potrebna hitna medicinska skrb. Mogli biste razviti nuspojave poput boli u trbuhu, proljeva, mučnine i povraćanja te tegobe s bubrežima ili jetrom koje mogu biti ozbiljne.

Ako ste zaboravili uzeti EXJADE

Ako ste propustili uzeti dozu, uzmite ju istog dana čim se sjetite. Iduću dozu uzmite prema uobičajenom rasporedu. Sljedećeg dana nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene granule.

Ako prestanete uzimati EXJADE

Ne prekidajte uzimanje lijeka EXJADE, osim ako Vam to ne kaže liječnik. Ako ga prestanete uzimati, višak željeza više se neće uklanjati iz Vašeg tijela (pogledajte također dio „Koliko dugo uzimati EXJADE”).

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave su većinom blage do umjerene i obično nestaju nakon nekoliko dana do nekoliko tjedana liječenja.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i treba ih odmah liječiti.

Ove nuspojave su manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) ili rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba).

- Ako dobijete teški osip ili teškoće pri disanju i omaglicu ili oticanje uglavnom lica i grla (znakovi teške alergijske reakcije),
 - Ako primijetite kombinaciju bilo kojih od sljedećih simptoma: osip, crvenu kožu, mjehuriće na usnicama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, vrućicu, simptome nalik gripu, povećane limfne čvorove (znakovi teških kožnih reakcija),
 - Ako primijetite izrazito smanjenje izlučivanja mokraće (znak bubrežnog problema),
 - Ako osjetite kombinaciju omamljenosti, bolova u gornjem desnom dijelu trbuha, požitite ili Vam se pojača žutilo kože ili očiju i imate tamnu mokraću (znakovi jetrenih problema),
 - Ako primijetite poteškoće u razmišljanju, pamćenju informacija ili rješavanju problema, smanjenu pozornost ili svijest ili osjećaj izrazite pospanosti uz nisku razinu energiju (znakovi visoke razine amonijaka u Vašoj krvi, što može biti povezano s jetrenim ili bubrežnim tegobama te dovesti do promjene moždane funkcije),
 - Ako povraćate krv i/ili imate crne stolice,
 - Ako imate česte bolove u trbuhu, posebno nakon jela ili uzimanja lijeka EXJADE,
 - Ako imate česte žgaravice,
 - Ako imate djelomičan gubitak vida,
 - Ako osjetite jaku bol u gornjem dijelu trbuha (pankreatitis),
- prestanite uzimati ovaj lijek i odmah obavijestite svog liječnika.**

Neke nuspojave mogu postati ozbiljne.

Ove nuspojave su manje česte.

- Ako Vam se zamagli ili zamuti vid,
 - Ako Vam oslabi sluh,
- čim prije obavijestite svog liječnika.**

Druge nuspojave

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Poremećaj testova funkcije bubrega.

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Probavni poremećaji poput mučnine, povraćanja, proljeva, boli u trbuhu, nadutosti, zatvora i probavnih tegoba
- Osip
- Glavobolja
- Poremećaj testova jetrene funkcije
- Svrbež
- Poremećaj testova mokraćne (bjelančevine u mokraći)

Ako se bilo koja od ovih nuspojava kod Vas javi u teškom obliku, obavijestite svog liječnika.

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Omaglica
- Vrućica
- Grlobolja
- Oticanje ruku ili nogu
- Promjena boje kože
- Tjeskoba
- Poremećaj spavanja
- Umor

Ako se bilo koja od tih nuspojava kod Vas javi u teškom obliku, obavijestite svog liječnika.

Učestalost nije poznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

- Smanjenje broja stanica koje su uključene u zgrušavanje krvi (trombocitopenija), broja crvenih krvnih stanica (pogoršanje anemije), broja bijelih krvnih stanica (neutropenija) ili svih vrsta krvnih stanica (pancitopenija)
- Gubitak kose
- Bubrežni kamenci
- Slabo mokrenje
- Probijanje stijenke želuca ili crijeva koje može biti bolno i uzrokovati mučninu
- Jaka bol u gornjem dijelu trbuha (pankreatitis)
- Nenormalna razina kiseline u krvi

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati EXJADE

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vrećici i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“/„EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako je pakiranje oštećeno ili su vidljivi znakovi otvaranja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što EXJADE sadrži

Djelatna tvar je deferasiroks.

- Svaka vrećica EXJADE 90 mg granula sadrži 90 mg deferasiroksa.
- Svaka vrećica EXJADE 180 mg granula sadrži 180 mg deferasiroksa.
- Svaka vrećica EXJADE 360 mg granula sadrži 360 mg deferasiroksa.

Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, krospovidon, povidon, magnezijev stearat, koloidni bezvodni silicijev dioksid i poloksamer.

Kako EXJADE izgleda i sadržaj pakiranja

EXJADE granule se isporučuju u obliku bijelih do gotovo bijelih granula u vrećicama.

Svako pakiranje sadrži 30 vrećica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve jačine lijeka.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>