Šis dokumentas yra patvirtintas Exjade vaistinio preparato informacinis dokumentas, kuriame nurodyti pakeitimai, padaryti po ankstesnės vaistinio preparato informacinių dokumentų keitimo procedūros (EMEA/H/C/000670/II/0090).

Daugiau informacijos rasite Europos vaistų agentūros tinklalapyje adresu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/exjade>

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

C:\Users\horemansk\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Word\BT_1000x858px.pngVykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

EXJADE 90 mg plėvele dengtos tabletės

EXJADE 180 mg plėvele dengtos tabletės

EXJADE 360 mg plėvele dengtos tabletės

**2. kokybinė ir kiekybinė sudėtis**

EXJADE 90 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg deferazirokso (*deferasiroxum*).

EXJADE 180 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 180 mg deferazirokso (*deferasiroxum*).

EXJADE 360 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 360 mg deferazirokso (*deferasiroxum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

**3. Farmacinė forma**

Plėvele dengta tabletė

EXJADE 90 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai mėlyna, ovali, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė su nuožulniais kraštais ir įspaudais (NVR – vienoje pusėje ir 90 – kitoje). Apytiksliai tabletės matmenys 10,7 mm x 4,2 mm.

EXJADE 180 mg plėvele dengtos tabletės

Vidutinio mėlynumo, ovali, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė su nuožulniais kraštais ir įspaudais (NVR – vienoje pusėje ir 180 – kitoje). Apytiksliai tabletės matmenys 14 mm x 5,5 mm.

EXJADE 360 mg plėvele dengtos tabletės

Tamsiai mėlyna, ovali, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė su nuožulniais kraštais ir įspaudais (NVR – vienoje pusėje ir 360 – kitoje). Apytiksliai tabletės matmenys 17 mm x 6,7 mm.

**4. klinikinĖ informacija**

**4.1 Terapinės indikacijos**

EXJADE skiriama 6 metų ir vyresnių pacientų, sergančių didžiąja beta talasemija, dažnų kraujo perpylimų (≥ 7 ml/kg eritrocitų masės per mėnesį) sąlygoto lėtinio geležies pertekliaus gydymui.

EXJADE taip pat skiriama kraujo perpylimų sąlygoto lėtinio geležies pertekliaus gydymui tiems pacientams, kuriems negalima vartoti deferoksamino, arba jei šis vaistinis preparatas nesukelia pakankamo efekto, t. y.:

* nuo 2 iki 5 metų vaikams, sergantiems didžiąja beta talasemija, kuriems geležies perteklių sąlygojo dažni kraujo perpylimai (≥ 7 ml/kg eritrocitų masės per mėnesį),
* suaugusiesiems ir 2 metų ir vyresniems vaikams, sergantiems didžiąja beta talasemija, kuriems geležies perteklių sąlygojo nedažni kraujo perpylimai (< 7 ml/kg eritrocitų masės per mėnesį),
* suaugusiesiems ir 2 metų ir vyresniems vaikams, sergantiems kitomis anemijomis.

EXJADE taip pat skirtas lėtinio geležies pertekliaus gydymui, kai reikia gydymo chelatais ir kai negalima vartoti deferoksamino arba šis vaistinis preparatas nesukelia pakankamo poveikio, 10 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems kraujo perpylimų nereikalaujančiais talasemijos sindromais.

**4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Gydymą EXJADE pradėti ir gydyti gali tik gydytojas, turintis lėtinio geležies pertekliaus šalinimo patirties.

Dozavimas

Kraujo perpylimų sukeltam geležies pertekliui ir nuo kraujo perpylimų nepriklausomam talasemijos sindromui gydyti turi būti skirtas skirtingas dozavimas. Visi gydytojai, kurie skirs EXJADE, privalo gauti ir susipažinti su gydytojams skirta mokomąja medžiaga (Sveikatos priežiūros specialistų vadovu (kuriame taip pat yra vaistinių preparatų skiriančio gydytojo kontrolinis sąrašas)).

*Kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius*

Reikia apskaičiuoti dozę (mg/kg kūno svorio) ir ją suapvalinti iki panašiausios visos tabletės dozuotės.

Skiriant chelatų visiems pacientams reikia laikytis atsargumo priemonių, kad būtų sumažinta šių vaistinių preparatų perdozavimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra deferazirokso, ES tiekiami plėvele dengtų tablečių ir disperguojamųjų tablečių farmacinėmis formomis ir parduodami skirtingais prekiniais pavadinimais kaip alternatyvūs EXJADE generiniai vaistiniai preparatai. Dėl skirtingo farmakokinetinio profilio, reikia skirti 30 % mažesnes EXJADE plėvele dengtų tablečių dozes, palyginti su rekomenduojamomis EXJADE disperguojamųjų tablečių dozėmis (žr. 5.1 skyrių).

*Pradinė dozė*

Rekomenduojama pradėti gydyti maždaug po 20 vienetų (apie 100 ml/kg) eritrocitų masės (EM) perpylimo, arba kai klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad yra lėtinis geležies perteklius (pvz., feritino koncentracija serume > 1 000 µg/l.) (žr. 1 lentelę).

**1 lentelė Rekomenduojamos pradinės dozės, kai yra kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Rekomenduojama pradinė dozė** | | | |
| **Serumo feritinas** |  | **Pacientų populiacija** | **Rekomenduojama pradinė dozė** |
| > 1 000 µg/l | arba | Pacientai, kuriems buvo skirta maždaug 20 vienetų (apie 100 ml/kg) EM. | **14 mg/kg kūno svorio per parą** |
| **Alternatyvios pradinės dozės** | | | |
| **Pacientų populiacija** | | | **Alternatyvios pradinės dozės** |
| Pacientams, kuriems nereikia mažinti geležies koncentracijos organizme ir kuriems perpilama < 7 ml/kg EM per mėnesį (maždaug < 2 vienetų per mėnesį suaugusiajam). Reikia stebėti paciento atsaką ir, negavus pakankamo efekto, spręsti, ar dozę padidinti. | | | 7 mg/kg kūno svorio per parą |
| Pacientams, kuriems reikia sumažinti padidėjusią geležies koncentraciją organizme ir kuriems perpilama > 14 ml/kg EM per mėnesį (maždaug > 4 vienetai per mėnesį suaugusiajam). | | | 21 mg/kg kūno svorio per parą |
| Pacientams, sėkmingai gydomiems deferoksaminu. | | | Viena trečioji deferoksamino dozės\* |
| \*Pradinė dozės skaitinė reikšmė atitinka vieną trečiąją deferoksamino dozės (pvz., jei pacientas vartojo po 40 mg/kg kūno svorio per parą deferoksamino 5 dienas per savaitę [ar atitinkamą dozę], gydymą galima keisti pradine 14 mg/kg kūno svorio per parą EXJADE plėvele dengtų tablečių doze). Jeigu apskaičiuota paros dozė yra < 14 mg/kg kūno svorio, reikia stebėti paciento atsaką ir, negavus pakankamo efekto, spręsti, ar dozę didinti (žr. 5.1 skyrių). | | | |

*Dozės koregavimas*

Rekomenduojama kas mėnesį nustatyti feritino koncentraciją serume ir, jei reikia, EXJADE plėvele dengtų tablečių dozę koreguoti kas 3‑6 mėnesius, atsižvelgiant į tai, kaip kinta feritino koncentracija serume (žr. 2 lentelę). Dozę koreguoti galima laipsniškai, po 3,5‑7 mg/kg kūno svorio per parą, atsižvelgiant į individualaus paciento atsaką ir gydymo tikslą (palaikomasis gydymas ar pertekliaus mažinimas).

**2 lentelė Rekomenduojamos dozės koregavimai, kai yra kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius**

|  |  |
| --- | --- |
| **Serumo feritinas (nustatomas kas mėnesį)** | **Rekomenduojamos dozės koregavimas** |
| Išlieka > 2 500 µg/l ir ilgainiui neturi tendencijos mažėti | Dozę didinti kas 3‑6 mėnesius po 3,5‑7 mg/kg kūno svorio per parą.  **Didžiausia leistina dozė yra 28 mg/kg kūno svorio per parą.**  Jei vartojant iki 21 mg/kg kūno svorio per parą dozę hemosiderozė kontroliuojama tik labai prastai, tolesnis dozės didinimas (iki didžiausios 28 mg/kg kūno svorio per parą dozės) gali nepadėti pasiekti patenkinamos būklės kontrolės, todėl gali reikėti apsvarstyti alternatyvaus gydymo pasirinkimą.  Jei vartojant didesnę kaip 21 mg/kg kūno svorio per parą dozę nepasiekiama patenkinama kontrolė, toliau gydyti tokiomis dozėmis nereikėtų, o kai įmanoma reikėtų apsvarstyti alternatyvaus gydymo galimybes. |
| > 1 000 µg/l, bet išlieka ≤ 2 500 µg/l ir ilgainiui turi tendenciją mažėti | Dozę mažinti kas 3‑6 mėnesius po 3,5‑7 mg/kg kūno svorio per parą pacientams, gydytiems > 21 mg/kg kūno svorio per parą dozėmis kol pasieks tikslinį lygį nuo 500 iki 1 000 µg/l. |
| Nuo 500 iki 1 000 µg/l (tikslinio lygio ribos) | Dozę mažinti po 3,5‑7 mg/kg kūno svorio per parą kas 3‑6 mėnesius taip, kad serumo feritino koncentracija būtų palaikoma tikslinio lygio ribose ir būtų sumažinta chelatų perdozavimo rizika. |
| Mažesnė kaip < 500 µg/l | Apsvarstyti gydymo nutraukimą (žr. 4.4 skyrių). |

Šiuo metu dar trūksta duomenų iš klinikinių tyrimų apie ilgalaikio didesnių kaip 30 mg/kg kūno svorio EXJADE disperguojamųjų tablečių dozių (ekvivalentiška 21 mg/kg kūno svorio EXJADE plėvele dengtų tablečių dozėms) vartojimo veiksmingumą ir saugumą (264 pacientai po dozės didinimo buvo stebimi vidutiniškai 1 metus). Nerekomenduojama vartoti didesnių nei 28 mg/kg kūno svorio per parą dozių, nes yra nedaug gydymo didesnėmis dozėmis už šią patirties (žr. 5.1 skyrių).

*Nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai*

Gydymą chelatais reikia pradėti tik tuomet, kai akivaizdus geležies perteklius (geležies koncentracija kepenyse [GKK] ≥ 5 mg Fe/g sausos masės arba feritino koncentracija serume nuolat yra didesnė kaip 800 µg/l). GKK rodmuo yra pirmaeilis geležies pertekliaus nustatymo metodas, todėl šį rodmenį reikėtų nustatyti, kai tik įmanoma. Skiriant chelatų visiems pacientams reikia laikytis atsargumo priemonių, kad būtų sumažinta šių vaistinių preparatų perdozavimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra deferazirokso, ES tiekiami plėvele dengtų tablečių ir disperguojamųjų tablečių farmacinėmis formomis ir parduodami skirtingais prekiniais pavadinimais kaip alternatyvūs EXJADE generiniai vaistiniai preparatai. Dėl skirtingo farmakokinetinio profilio, reikia skirti 30 % mažesnes EXJADE plėvele dengtų tablečių dozes, palyginti su rekomenduojamomis EXJADE disperguojamųjų tablečių dozėmis (žr. 5.1 skyrių).

*Pradinė dozė*

Rekomenduojama pradinė EXJADE plėvele dengtų tablečių dozė pacientams, kuriems nustatyti nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai, yra 7 mg/kg kūno svorio per parą.

*Dozės koregavimas*

Rekomenduojama kas mėnesį nustatyti feritino koncentraciją serume, kad būtų galima įvertinti paciento atsaką į gydymą ir sumažinti chelatų perdozavimo riziką (žr. 4.4 skyrių). Rekomenduojamos dozės koregavimai pacientams, kuriems nustatyti nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai apibendrinti 3 lentelėje.

**3 lentelė Rekomenduojamos dozės koregavimai pacientams, kuriems nustatyti nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Serumo feritinas (nustatomas kas mėnesį)** |  | **Geležies koncentracija kepenyse (GKK)\*** | **Rekomenduojamos dozės koregavimas** |
| Išlieka > 2 000 µg/l ir neturi tendencijos mažėti | arba | ≥ 7 mg Fe/g sausos masės | Dozę didinti kas 3‑6 mėnesius po 3,5‑7 mg/kg kūno svorio per parą pacientams, kurie gerai toleruoja vaistinio preparato vartojimą.  **Didžiausia leistina dozė suaugusiems pacientams yra 14 mg/kg kūno svorio per parą, o vaikams 7 mg/kg kūno svorio per parą.**  Didesnių kaip 14 mg/kg kūno svorio per parą dozių vartoti nerekomenduojama, kadangi nėra tokių dozių vartojimo patirties pacientams, kuriems nustatyti nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai. |
| ≤ 2 000 µg/l | arba | < 7 mg Fe/g sausos masės | Dozę mažinti kas 3‑6 mėnesius po 3,5‑7 mg/kg kūno svorio per parą iki 7 mg/kg kūno svorio per parą (arba mažesnės) pacientams, kuriems skiriama > 7 mg/kg kūno svorio per parą dozė. |
| < 300 µg/l | arba | < 3 mg Fe/g sausos masės | Gydymą reikia nutraukti, kai pasiekiamas patenkinamas geležies kiekio organizme rodmuo. |
| Neturima duomenų apie gydymo atnaujinimą pacientams, kuriems vėl pradeda kauptis geležis po to, kai buvo pasiektas patenkinamas geležies kiekio organizme rodmuo, todėl kartotinai gydyti nerekomenduojama. | | | |
| \*GKK yra priimtiniausias būdas geležies pertekliui nustatyti. | | | |

Suaugusiesiems ir vaikų populiacijos pacientams, kuriems nenustatytas GKK rodmuo bei kuriems feritino koncentracija serume yra ≤ 2 000 µg/l, EXJADE plėvele dengtų tablečių dozė neturėtų būti didesnė kaip 7 mg/kg kūno svorio per parą.

*Ypatingos populiacijos*

*Senyvi pacientai (≥ 65 metų)*

Senyviems pacientams rekomenduojamos tokios pat dozės, kaip nurodyta aukščiau. Klinikinių tyrimų duomenimis, senyviems pacientams, lyginant su jaunesniais, dažniau pasireiškė nepageidaujamų reakcijų (ypatingai viduriavimo atvejų), todėl juos reikėtų atidžiau stebėti dėl galimų nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių gali prireikti koreguoti vaistinio preparato dozę.

*Vaikų populiacija*

Kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius:

Vaikams nuo 2 iki 17 metų amžiaus, kuriems yra kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius, rekomenduojamos dozės yra tokios pat, kaip ir suaugusiesiems (žr. 4.2 skyrių). Rekomenduojama kas mėnesį nustatyti feritino koncentraciją serume, kad būtų galima įvertinti paciento atsaką į gydymą ir sumažinti chelatų perdozavimo riziką (žr. 4.4 skyrių). Nustatant dozę reikia atsižvelgti į laikui bėgant kintančią vaiko kūno masę.

Vaikams nuo 2 iki 5 metų amžiaus, kuriems yra kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius, susidaro mažesnė koncentracija nei suaugusiesiems (žr. 5.2 skyrių). Šiai grupei pacientų gali reikėti didesnių dozių nei suaugusiesiems. Tačiau pradinė dozė turi būti tokia pati kaip ir suaugusiųjų, po to ją galima laipsniškai keisti pagal individualų poreikį.

Nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai:

Vaikams, kuriems yra nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai, EXJADE plėvele dengtų tablečių dozės neturėtų viršyti 7 mg/kg kūno svorio per parą. Šiems pacientams būtina atidžiau stebėti GKK rodmenį ir feritino koncentraciją serume, kad būtų išvengta chelatų perdozavimo (žr. 4.4 skyrių). Be kas mėnesį atliekamo feritino koncentracijos serume tyrimo, kas tris mėnesius reikia nustatyti GKK rodmenį, kai feritino koncentracija serume yra ≤ 800 µg/l.

Vaikai nuo gimimo iki 23 mėnesių amžiaus:

EXJADE saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo gimimo iki 23 mėnesių amžiaus neištirti. Duomenų nėra.

*Pacientai, kuriems yra inkstų pažeidimas*

EXJADE tyrimai nebuvo atlikti pacientų, kuriems yra inkstų pažeidimas, grupėje, todėl jo negalima vartoti pacientams, kurių apskaičiuotasis kreatinino klirensas yra < 60 ml/min (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

*Pacientai, kuriems yra kepenų pažeidimas*

EXJADE nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas (Child‑Pugh C klasės). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas (Child‑Pugh B klasės), vaistinio preparato dozę reikia žymiai sumažinti ir po to palaipsniui didinti iki 50 % rekomenduojamos gydymo dozės pacientams, kurių kepenų funkcija normali (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). EXJADE reikia atsargiai skirti tokiems pacientams. Visiems pacientams reikia tikrinti kepenų funkciją prieš pradedant gydymą, kas 2 savaites pirmojo vaistinio preparato vartojimo mėnesio metu ir paskui kas mėnesį (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Plėvele dengtas tabletes reikia nuryti užgeriant trupučiu vandens. Pacientams, kurie negali nuryti visų tablečių, plėvele dengtos tabletės gali būti susmulkintos ir vartojamos suberiant visą dozę į minkštą maistą, pvz. jogurtą ar obuolių tyrę (trintus obuolius). Dozė turi būti suvartojama nedelsiant ir visa, o ne paruošiama vėlesniam vartojimui.

Plėvele dengtas tabletes reikia gerti vieną kartą per parą, geriausia kiekvieną dieną tuo pačiu laiku ir gali būti vartojamos nevalgius arba lengvo užkandžio metu (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

**4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Deriniai su kitais geležį sujungiančiais vaistiniais preparatais, kadangi nenustatytas tokių derinių saugumas (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, kurių apskaičiuotasis kreatinino klirensas yra < 60 ml/min.

**4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Inkstų funkcija

Deferazirokso tyrimai atlikti tik pacientams, kurių pradinė kreatinino koncentracija serume pagal amžiaus grupę buvo normali.

Klinikinių tyrimų metu maždaug 36 % pacientų 2 ar daugiau kaip 2 kartus iš eilės > 33 % padidėjo kreatinino koncentracija serume ir kartais viršydavo viršutinę normos ribą. Šie pakitimai priklausė nuo dozės. Maždaug dviem trečdaliams pacientų, kurių kreatinino koncentracija serume buvo padidėjusi, be dozės pakeitimo ši koncentracija grįžo į mažesnį lygį už buvusį 33 % padidėjimą. Likusiam trečdaliui pacientų padidėjusi kreatinino koncentracija serume ne visada sumažėjo sumažinus dozę arba laikinai nutraukus gydymą. Kai kuriais atvejais, kreatinino koncentracijos serume stabilizacija buvo pastebėta tik po dozės sumažinimo. Po deferazirokso patekimo į rinką gauta pranešimų apie ūminio inkstų nepakankamumo atvejus (žr. 4.8 skyrių). Vaistinų preparatą pateikus į rinką, pranešta apie kelis atvejus, kai dėl blogėjančios inkstų veiklos išsivystė inkstų nepakankamumas, dėl kurio pacientams laikinai ar nuolatos reikėjo skirti dializes.

Priežastis, kodėl didėja kreatinino koncentracija serume, kol kas neaiški. Ypatingą dėmesį reikia skirti pacientų, kurie kartu vartoja inkstų funkciją bloginančių vaistinių preparatų, ir pacientų, kurie yra gydomi didelėmis deferazirokso dozėmis ir/ar nedažnais kraujo perpylimais (< 7 ml/kg eritrocitų masės per mėnesį arba < 2 vienetus per mėnesį suaugusiajam), kreatinino koncentracijos serume vertinimui. Nors klinikinių tyrimų duomenimis, vaistinio preparato EXJADE disperguojamųjų tablečių dozę padidinus iki daugiau kaip 30 mg/kg kūno svorio, nepageidaujamo poveikio inkstams atvejų nepadaugėjo, tačiau negalima atmesti padidėjusios tokio poveikio inkstams rizikos vartojant didesnes kaip 21 mg/kg kūno svorio plėvele dengtų tablečių dozes.

Prieš pradedant gydymą rekomenduojama du kartus nustatyti kreatinino koncentraciją serume. **Kreatinino koncentraciją serume, kreatinino klirensą** (suaugusiesiems apskaičiuotą pagal Cockcroft‑Gault ar MDRD formulę, o vaikams – pagal Schwartz formulę) ir/ar cistatino C koncentraciją plazmoje **pirmąjį mėnesį nuo gydymo EXJADE (įskaitant farmacinės formos pakeitimą) pradžios ar po dozės pakeitimo reikia nustatyti kas savaitę prieš gydymą, o vėliau – kartą per mėnesį**. Didesnė komplikacijų rizika gali būti pacientams, kuriems anksčiau yra buvę inkstų sutrikimų, ir pacientams, kurie vartoja inkstų funkciją slopinančių vaistinių preparatų. Reikia atidžiai stebėti, kad pacientai, kuriems prasidėjo viduriavimas ar vėmimas, gautų pakankamą skysčių kiekį.

Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie metabolinės acidozės atsiradimą deferazirokso gydymo metu. Daugumai šių pacientų buvo inkstų veiklos sutrikimas, inkstų tubulopatija (*Fankoni* sindromas) arba viduriavimas, arba būklė, kai rūgščių‑šarmų pusiausvyros sutrikimas yra žinoma komplikacija. Rūgščių‑šarmų pusiausvyra turi būti stebima šiose populiacijose, jei tai kliniškai reikalinga. Reikia apsvarstyti EXJADE gydymo nutraukimą pacientams, kuriems pasireiškia metabolinė acidozė.

Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie sunkios formos inkstų tubulopatijos (pavyzdžiui, *Fankoni* sindromo) bei inkstų nepakankamumo ir dėl jų pasireiškiančios hiperamoneminės encefalopatijos sukeltų sąmonės sutrikimų atvejus deferazirokso vartojusiems pacientams (daugiausia vaikams). Pacientams, kuriems gydymo EXJADE metu pasireiškia nepaaiškinamų psichikos pokyčių, rekomenduojama apsvarstyti hiperamoneminės encefalopatijos pasireiškimo tikimybę ir nustatyti amoniako koncentraciją.

**4 lentelė Dozės koregavimas ir gydymo nutraukimas, atsižvelgiant į inkstų funkcijos duomenis**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Kreatinino koncentracija serume** |  | **Kreatinino klirensas** |
| **Prieš pradedant gydymą** | Du kartus (2x) | ir | Vieną kartą (1x) |
| **Negalima vartoti** |  |  | **< 60 ml/min** |
| **Stebėsena** |  |  |  |
| * Pirmąjį gydymo mėnesį ar po dozės pakeitimo (įskaitant farmacinės formos pakeitimą) | Kas savaitę | ir | Kas savaitę |
| * Vėliau | Kas mėnesį | ir | Kas mėnesį |
| **Paros dozės supažinimas iki 7 mg/kg** **kūno svorio per parą** (plėvele dengtų tablečių),  *jei šie inkstų parametrai yra nustatyti* ***du*** *kartus iš eilės ir nėra priskirta kitų priežasčių* | | | |
| Suaugę pacientai | > 33 % virš vidutinės prieš gydymą buvusios vertės | ir | Sumažėja mažiau už apatinę normos ribą\* (< 90 ml/min) |
| Vaikai | > VNR pagal amžiaus grupę\*\* | ir (arba) | Sumažėja mažiau už apatinę normos ribą\* (90 ml/min) (< 90 ml/min) |
| **Po dozės sumažinimo, nutraukus gydymą, jei** | | | |
| Suaugusieji ir vaikai | Išlieka > 33 % virš vidutinės prieš gydymą buvusios vertės | ir (arba) | Sumažėja mažiau už apatinę normos ribą\* (< 90 ml/min) |
| \*ANR: apatinė normos riba  \*\*VNR: viršutinė normos riba | | | |

Po pertraukos gydymą galbūt bus vėl galima pradėti atsižvelgiant į individualią klinikinę situaciją.

Jei pakinta inkstų kanalėlių funkciją atspindinčių žymenų lygis ir (arba) tai svarbu kliniškai, reikia taip pat spręsti, ar dozę mažinti, ar laikinai nutraukti gydymą:

• proteinurija (turi būti nustatoma prieš gydymą ir vėliau kas mėnesį)

• gliukozurija diabetu nesergantiems pacientams ir maža kalio, fosfatų, magnio arba uratų koncentracija serume, fosfatai, aminorūgštys šlapime (tiriami prireikus).

Pranešta apie pasireiškusius inkstų tubulopatijų atvejus, daugiausia beta talasemija sergantiems vaikams ir paaugliams, kurie buvo gydyti EXJADE.

Pacientą turi konsultuoti inkstų ligų specialistas ir galima svarstyti dėl tolesnių specialiųjų tyrimų (pvz., inkstų biopsijos), jei, nepaisant dozės sumažinimo ir nutraukimo:

• kreatinino koncentracija serume išlieka reikšmingai padidėjusi ir

• nuolat nenormaliai pakitę kiti inkstų funkcijos žymenys (pvz., proteinurija, Fankoni sindromas).

Kepenų funkcija

Deferaziroksu gydomiems pacientams pastebėtas kepenų funkcijos rodiklių padidėjimas. Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, gauta pranešimų apie pasireiškusius kepenų nepakankamumo, kartais pasibaigusio mirtimi, atvejus. Deferaziroksu gydomiems pacientams, ypatingai vaikams, gali pasireikšti sunkių sutrikimų, kai dėl hiperamoneminės encefalopatijos pasireiškia sąmonės sutrikimų. Pacientams, kuriems gydymo Exjade metu pasireiškia nepaaiškinamų psichikos pokyčių, rekomenduojama apsvarstyti hiperamoneminės encefalopatijos pasireiškimo tikimybę ir nustatyti amoniako koncentraciją. Reikia atidžiai palaikyti pakankamą skysčių balansą tiems pacientams, kuriems pasireiškia dehidrataciją sukeliančių reiškinių (pavyzdžiui, viduriavimas ar vėmimas), ypatingai ūminėmis ligomis sergantiems vaikams. Dauguma kepenų nepakankamumo atvejų registruota pacientams, kurie sirgo sunkiomis gretutinėmis ligomis, įskaitant lėtines kepenų ligas (tokias, kaip cirozę ir hepatitą C) ir pasireiškus dauginiam organų nepakankamumui. Negalima atmesti galimybės, kad deferaziroksas yra vienas iš šią komplikaciją sukeliančių ar ją sunkinančių veiksnių (žr. 4.8 skyrių).

Rekomenduojama prieš pradedant gydymą, o taip pat pirmąjį mėnesį kas 2 savaites, vėliau – kas mėnesį, tirti transaminazių, bilirubino ir šarminės fosfatazės aktyvumą serume. Jeigu transaminazių aktyvumas serume nuolat padidėjęs ir dar didėja ir to negalima paaiškinti kitaip, EXJADE vartojimą reikia nutraukti. Nustačius priežastį, kodėl pakito kepenų funkcijos rodikliai, arba jei rodikliai vėl pasidaro normalūs, galima vėl pradėti atsargiai gydyti mažesne doze ir laipsniškai ją didinti.

EXJADE nerekomenduojama pacientams, kuriems yra sunkus kepenų pažeidimas (Child‑Pugh C klasės) (žr. 5.2 skyrių).

**5 lentelė Saugumo stebėjimo rekomendacijų santrauka**

|  |  |
| --- | --- |
| **Tyrimas** | **Dažnis** |
| Kreatinino koncentracija serume | Du kartus prieš pradedant gydymą.  Kas savaitę ar pirmąjį mėnesį po dozės pakeitimo (įskaitant farmacinės formos pakeitimą).  Vėliau kas mėnesį. |
| Kreatinino klirensas ir (arba) cistatino C koncentracija plazmoje | Prieš gydymą.  Pirmąjį gydymo mėnesį kartą per savaitę ar po dozės pakeitimo (įskaitant farmacinės formos pakeitimą).  Vėliau kas mėnesį. |
| Proteinurija | Prieš gydymą.  Vėliau kas mėnesį. |
| Kiti inkstų kanalėlių funkcijos žymenys (pavyzdžiui, glikozurija diabetu nesergantiems pacientams ir maža kalio, fosfatų, magnio arba uratų koncentracija serume, fosfatai, aminorūgštys šlapime) | Prireikus. |
| Transaminazių, šarminės fosfatazės aktyvumas bilirubino koncentracija serume | Prieš pradedant gydymą.  Kas 2 savaites pirmąjį gydymo mėnesį.  Vėliau kas mėnesį. |
| Klausos ir akių ištyrimas | Prieš pradedant gydymą.  Vėliau kasmet. |
| Kūno svoris, ūgis ir lytinis brendimas | Prieš gydymą.  Kasmet vaikų populiacijoje. |

Pacientams, kuriems tikėtina trumpa išgyvenamumo trukmė (pvz., kuriems yra didelė mielodisplazinio sindromo pasireiškimo rizika), ypatingai tais atvejais, kai dėl gretutinių ligų gali padažnėti nepageidaujamų reiškinių, EXJADE vartojimo nauda gali būti ribota bei gali būti mažesnė nei keliama rizika. Todėl tokių pacientų nerekomenduojama gydyti EXJADE.

Vaistinio preparato reikia atsargiai skirti senyviems pacientams, kadangi jiems dažniau pasireiškia nepageidaujamų reakcijų (ypatingai viduriavimo atvejų).

Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą vaikams, kuriems yra nuo kraujo perpylimų nepriklausoma talasemija, žinoma labai nedaug (žr. 5.1 skyrių). Todėl EXJADE vartojančių vaikų būklę reikia atidžiai stebėti, kad būtų nustatyti nepageidaujamos reakcijos ir geležies pertekliaus simptomai. Be to, prieš pradėdamas skirti gydymą EXJADE vaikams, kuriems yra kraujo perpylimų nereikalaujanti talasemija ir kuriems yra didelis geležies perteklius, gydytojas turi atsižvelgti į tai, jog ilgalaikio vaistinio preparato vartojimo pasekmės šiems pacientams iki šiol nėra žinomos.

Virškinimo trakto sutrikimai

Deferazirokso vartojusiems pacientams, taip pat vaikams bei paaugliams, buvo registruota opų ir kraujavimo iš viršutinio virškinimo trakto aukšto atvejų. Kai kuriems pacientams stebėta daugybinių opų (žr. 4.8 skyrių). Gauta pranešimų apie virškinimo trakto opų komplikacijas su perforacija. Taip pat pranešta apie mirtį lėmusius kraujavimo iš virškinimo trakto atvejus, ypatingai senyviems pacientams, kurie sirgo piktybine hematologine liga ir (arba) kurių kraujyje buvo mažas trombocitų skaičius. Gydymo EXJADE metu gydytojai ir pacientai turi atidžiai stebėti, ar nepasireikš opų ir kraujavimo iš virškinimo trakto simptomų. Opėjimo ar kraujavimo iš virškinimo trakto atveju EXJADE vartojimą reikia nutraukti ir nedelsiant atlikti papildomus tyrimus ir skirti gydymą. Atsargumo priemonių reikia gydant pacientus, kurie EXJADE vartoja kartu su medžiagomis, kurios gali sąlygoti opų atsiradimą, pvz., NVNU, kortikosteroidais ar geriamaisiais bisfosfonatais, taip pat antikoaguliantų vartojančius pacientus bei tuos, kurių kraujyje trombocitų yra mažiau kaip 50 000/mm3 (50 x 109/l) (žr. 4.5 skyrių).

Odos sutrikimai

Gydymo EXJADE metu gali atsirasti odos išbėrimų. Išbėrimas dažniausiai išnyksta savaime. Jeigu prireikia nutraukti gydymą, išnykus išbėrimui gydymą galima vėl pradėti nuo mažesnės dozės, laipsniškai ją didinant. Sunkiais atvejais gydymą galima pradėti kartu trumpai duodant geriamųjų steroidinių hormonų. Pranešta apie pasireiškusias sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), įskaitant Stevens‑Johnson sindromą (SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir vaistinių preparatų sukeltus odos išbėrimus su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS), kurie gali būti pavojingi gyvybei ar mirtini. Jeigu įtariama bet kuri SONR, EXJADE vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir šio vaistinio preparato daugiau nevartoti. Prieš skiriant vaistinį preparatą, pacientai turi būti informuoti apie sunkius odos reakcijų požymius ir simptomus, bei atidžiai stebimi.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Deferazirokso vartojantiems pacientams stebėta sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų (pvz., anafilaksinės reakcijos ir angioedema), dauguma jų pasireiškė per pirmąjį gydymo mėnesį (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus tokioms reakcijoms reikia nutraukti gydymą EXJADE ir imtis atitinkamų gydymo priemonių. Dėl anafilaksinio šoko rizikos, deferazirokso negalima pakartotinai skirti pacientams, kuriems jau anksčiau buvo pasireiškusi padidėjusio jautrumo reakcija (žr. 4.3 skyrių).

Rega ir klausa

Užregistruota klausos (pablogėjusi klausa) ir regos (lęšiuko drumstis) sutrikimų (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama tirti klausą ir regą (atlikti fundoskopiją) prieš pradedant gydymą ir reguliariai gydymo metu (kas 12 mėnesių). Gydymo metu nustačius sutrikimų rekomenduojama sumažinti dozę ar nutraukti gydymą.

Kraujo sutrikimai

Vaistinį preparatą patekus į rinką, gauta pranešimų apie leukopeniją, trombocitopenija ar pancitopeniją (ar apie šių citopenijų paūmėjimą) ir anemijos pablogėjimas pacientams, gydytiems deferaziroksu. Daugelis šių pacientų jau anksčiau turėjo hematologinių susirgimų, kurie dažnai buvo susiję su kaulų čiulpų susilpnėjimu. Tačiau būklės pagerėjimas ar pasunkėjimas gali būti neišvengiamas. Pacientams, kuriems išsivystė neaiškios kilmės citopenija, turi būti įvertintas gydymo nutraukimas.

Kita

Tam, kad būtų galima įvertinti paciento atsaką į gydymą, rekomenduojama kas mėnesį nustatyti feritino koncentraciją serume, kad išvengti chelatų perdozavimo rizikos (žr. 4.2 skyrių). Gydymo didelėmis dozėmis metu ir kai feritino koncentracija serume yra artima tikslinio lygio ribai, rekomenduojama sumažinti vaistinio preparato dozę arba atidžiau stebėti inkstų ir kepenų funkciją bei feritino koncentraciją serume. Jeigu feritino koncentracija serume pastoviai mažesnė kaip 500 µg/l (kai yra kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius) arba mažesnė kaip 300 µg/l (kai yra nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai), reikia spręsti, ar nutraukti gydymą.

Kreatinino, feritino ir transaminazių koncentracijos serume tyrimų rezultatus reikia užrašyti ir reguliariai vertinti, kokia yra pokyčių tendencija.

Dviejų klinikinių tyrimų duomenimis, deferaziroksu iki 5 metų laikotarpiu gydytų vaikų augimas ir lytinė branda nesutriko (žr. 4.8 skyrių). Tačiau gydant vaikus, kuriems yra transfuzijų sąlygotas geležies perteklius, profilaktiškai reikia prieš gydymą ir reguliariai (kas 12 mėnesių) matuoti jų kūno masę, ūgį ir stebėti lytinį brendimą.

Žinoma sunkaus geležies pertekliaus komplikacija – širdies funkcijos sutrikimas. Reikia tikrinti ilgai EXJADE gydomų pacientų, kuriems yra sunkus geležies perteklius, širdies funkciją.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

**4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Deferazirokso ir kitų geležį sujungiančių vaistinių preparatų derinio vartojimo saugumas nenustatytas. Todėl jo negalima vartoti kartu su kitais geležį sujungiančiais vaistiniais preparatais (žr. 4.3 skyrių).

Sąveika su maistu

Nustatytas deferazirokso plėvele dengtų tablečių Cmax padidėjimas (iki 29 %) vartojant kartu su riebiu maistu. EXJADE plėvele dengtas tabletes reikia gerti arba nevalgius, arba lengvo užkandžio metu, geriau visada tuo pačiu dienos metu (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Medžiagos, galinčios mažinti EXJADE sisteminę ekspoziciją

Deferazirokso metabolizmas priklauso nuo UGT (uridindifosfatgliukuronosiltransferazė) fermentų. Tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, deferazirokso (vienkartinę 30 mg/kg kūno svorio disperguojamųjų tablečių dozę) skiriant kartu su stipriu UGT induktoriumi rifampicinu (kartotinėmis 600 mg per parą dozėmis), deferazirokso ekspozicija sumažėjo 44 % (90 % PI: 37 %‑51 %). Todėl EXJADE skiriant kartu su stipriais UGT induktoriais (pvz., rifampicinu, karbamazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu, ritonaviru), gali sumažėti EXJADE veiksmingumas. Vartojant tokį derinį ir nustojus jį vartoti reikia tirti feritino koncentraciją serume ir prireikus koreguoti EXJADE dozę.

Tyrimo, kurio metu buvo nustatomas pakartotinio enterohepatinio ciklo mastas, duomenimis, cholestiraminas reikšmingai sumažino deferazirokso ekspoziciją (žr. 5.2 skyrių).

Sąveika su midazolamu ir kitomis CYP3A4metabolizuojamomis medžiagomis,

Tyrimo metu sveikiems savanoriams, kartu vartojusiems deferazirokso disperguojamųjų tablečių ir midazolamo (CYP3A4 substrato), midazolamo ekspozicija sumažėjo 17 % (90 % PI: 8 %‑26 %). Klinikinėje praktikoje šis poveikis gali būti stipresnis. Todėl, dėl galimo veiksmingumo sumažėjimo, deferaziroksą reikia atsargiai vartoti su CYP3A4 metabolizuojamais junginiais (pvz., ciklosporinu, simvastatinu, hormoniniais kontraceptiniais vaistiniais preparatais, bepridiliu, ergotaminu).

Sąveika su repaglinidu ir kitomis CYP2C8 metabolizuojamomis medžiagomis

Tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriaus deferazirokso (po 30 mg/kg kūno svorio per parą disperguojamųjų tablečių) skiriant kartu su vienkartine 0,5 mg CYP2C8 substrato repaglinido doze, pastarojo AUC ir Cmax padidėjo atitinkamai maždaug 2,3 karto (90 % PI [2,03‑2,63]) ir 1,6 karto (90 % PI [1,42‑1,84]). Kadangi vaistinių preparatų sąveika skiriant didesnę kaip 0,5 mg repaglinido dozę netirta, deferazirokso reikia vengti vartoti kartu su repaglinidu. Jei tokį derinį skirti būtina, reikia atidžiai stebėti pacientų būklę ir gliukozės koncentraciją kraujyje (žr. 4.4 skyrių). Negalima paneigti deferazirokso ir kitų CYP2C8 substratų, pvz., paklitakselio, sąveikos galimybės.

Sąveika su teofilinu ir kitomis CYP1A2 metabolizuojamomis medžiagomis

Tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, deferazirokso kaip CYP1A2 inhibitorių (kartotinę 30 mg/kg kūno svorio per parą disperguojamųjų tablečių dozę) skiriant kartu su CYP1A2 substratu teofilinu (vienkartine 120 mg doze) teofilino ekspozicija AUC padidėjo iki 84 % (90 % PI: 73 %‑95 %). Vienkartinės dozės Cmax įtakos neturėjo, bet ilgai gydant teofilino Cmax gali padidėti. Todėl, nerekomenduojama skirti deferazirokso kartu su teofilinu. Jei deferaziroksas ir teofilinas vartojami kartu, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų sekti teofilino koncentraciją ir sumažinti šio vaistinio preparato dozę. Negalima paneigti deferazirokso ir kitų CYP1A2 substratų sąveikos. Medžiagoms, kurias daugiausiai metabolizuoja CYP1A2 ir kurių terapinis indeksas yra mažas (pvz., klozapinas, tizanidinas) tinka tokios pat rekomendacijos, kaip teofilinui.

Kita informacija

Deferazirokso vartojimas kartu su aliuminio turinčiais antacidiniais vaistiniais preparatais formaliai netirtas. Nors deferazirokso afinitetas aliuminiui yra mažesnis nei geležiai, deferazirokso tablečių nerekomenduojama vartoti kartu su aliuminio turinčiais antacidiniais vaistiniais preparatais.

Kartu su deferaziroksu vartojant medžiagų, kurios gali saktinti opų atsiradimą, pvz., NVNU (įskaitant dideles acetilsalicilo rūgšties dozes), kortikosteroidų ar geriamųjų bisfosfonatų, gali didėti toksinio poveikio virškinimo traktui rizika (žr. 4.4 skyrių). Kartu su deferaziroksu skiriant antikoaguliantų, taip pat gali didėti kraujavimo iš virškinimo trakto rizika. Deferazirokso vartojant kartu su šiomis medžiagomis, būtina atidžiai stebėti paciento būklę.

Kartu su deferaziroksu vartojant busulfano, nustatyta padidėjusi busulfano ekspozicija (AUC rodmuo), tačiau šios sąveikos mechanizmas lieka neaiškus. Jei įmanoma, reikėtų ištirti bandomosios busulfano dozės farmakokinetikos rodiklius (AUC, klirenso rodmenis), kad būtų galima koreguoti dozę.

**4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie deferazirokso vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė tam tikrą toksinį poveikį reprodukcijai, kai buvo duodamos patelei toksinės vaistinio preparato dozės (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Dėl atsargumo rekomenduojama EXJADE nevartoti nėštumo metu, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

EXJADE gali sumažinti hormoninių kontraceptikų veikimą (žr. 4.5 skyrių). Vaisingo amžiaus moterims, vartojančioms EXJADE, rekomenduojama taikyti papildomą arba alternatyvius ne hormoninius kontracepcijos metodus.

Žindymas

Gyvūnų tyrimų metu nustatyta, kad didelis kiekis deferazirokso greitai patenka į motinos pieną. Jokio poveikio jaunikliams nepastebėta. Nežinoma, ar deferazirokso patenka į moters pieną. Vartojant EXJADE žindyti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Gyvūnų tyrimuose nepageidaujamo poveikio patinų ar patelių vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

**4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

EXJADE gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientams, kuriems pasireiškia nedažna nepageidaujama reakcija – galvos svaigimas, turi atsargiai vairuoti ar valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

**4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Trumpa saugumo informacija

Suaugusiuosius ir vaikus kinikinių tyrimų metu ilgai gydant deferazirokso disperguojamosiomis tabletėmis,dažniausiai pasireiškė šios reakcijos: virškinimo trakto sutrikimai (dažniausiai pykinimas, vėmimas, viduriavimas ar pilvo skausmas) ir odos išbėrimas – maždaug 7 % pacientų. Viduriavimas dažniau buvo vaikams nuo 2 iki 5 metų bei senyviems pacientams. Šios reakcijos priklauso nuo dozės, dažniausiai yra nesunkios ar vidutinio sunkumo, paprastai laikinos ir dauguma išnyksta tęsiant gydymą.

Klinikinių tyrimų metu, priklausomai nuo dozės, kreatinino koncentracija serume padidėjo maždaug 36 % pacientų, nors daugumai išliko normos ribose. Vidutinis kreatinino klirenso sumažėjimas buvo pastebėtas tiek vaikams, tiek suaugusiems pacientams, kurie sirgo beta talasemija ir kuriems buvo kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius pirmaisiais gydymo metais, tačiau yra įrodymų, kad tai papildomai nesumažėja vėlesniais gydymo metais. Gauta pranešimų apie padidėjusį kepenų transaminazių aktyvumą. Rekomenduojama atlikti inkstų ir kepenų saugumo stebėsenos tyrimus. Klausos (klausos sumažėjimo) ir akių (lęšiuko drumsties) sutrikimai yra nedažni, todėl taip pat rekomenduojama kasmet atlikti tyrimus (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant EXJADE, gauta pranešimų apie sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), įskaitant Stevens‑Johnson sindromą (SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir vaistinių preparatų sukeltus odos išbėrimus su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS) (žr. 4.4 skyrių).

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos

Toliau išvardytų nepageidaujamų reakcijų dažnis suskirstytas pagal tokį susitarimą: labai dažnas (≥ 1/10); dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10); nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100); retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000); labai retas (< 1/10 000); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

**6 lentelė**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai** | | |
|  | Dažnis nežinomas: | Pancitopenija1, trombocitopenija1, anemijos pablogėjimas1, neutropenija1 |
| **Imuninės sistemos sutrikimai** | | |
|  | Dažnis nežinomas: | Padidėjusio jautrumo reakcijos (taip pat anafilaksinės reakcijos bei angioneurozinė edema)1 |
| **Metabolizmo ir mitybos sutrikimai** | | |
|  | Dažnis nežinomas: | Metabolinė acidozė1 |
| Psichikos sutrikimai | | |
|  | Nedažnas: | Nerimas, sutrikęs miegas |
| Nervų sistemos sutrikimai | | |
|  | Dažnas: | Galvos skausmas |
|  | Nedažnas: | Galvos svaigimas |
| Akių sutrikimai | | |
|  | Nedažnas: | Katarakta, makulopatija |
|  | Retas: | Regos nervo uždegimas |
| Ausų ir labirintų sutrikimai | | |
|  | Nedažnas: | Kurtumas |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai | | |
|  | Nedažnas: | Gerklų skausmas |
| Virškinimo trakto sutrikimai | | |
|  | Dažnas: | Viduriavimas, vidurių užkietėjimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, meteorizmas, dispepsija |
|  | Nedažnas: | Kraujavimas iš virškinimo trakto, skrandžio opa (įskaitant daugybines opas), dvylikapirštės žarnos opa, gastritas |
|  | Retas: | Ezofagitas |
|  | Dažnis nežinomas: | Virškinimo trakto perforacija1, ūminis pankreatitas1 |
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai | | |
|  | Dažnas: | Padidėjęs transaminazių aktyvumas |
|  | Nedažnas: | Hepatitas, tulžies pūslės akmenligė |
|  | Dažnis nežinomas: | Kepenų nepakankamumas1, 2 |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | | |
|  | Dažnas: | Išbėrimas, niežulys |
|  | Nedažnas: | Pigmentacijos sutrikimai |
|  | Retas: | Vaistinių preparatų sukelti odos išbėrimai su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS) |
|  | Dažnis nežinomas: | Stevens‑Johnson sindromas1, padidėjusio jautrumo vaskulitas1, dilgėlinė1, daugiaformė eritema1, plikimas1, toksinė epidermio nekrolizė (TEN)1 |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai | | |
|  | Labai dažnas: | Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje |
|  | Dažnas: | Proteinurija |
|  | Nedažnas: | Inkstų kanalėlių sutrikimai 2 (įgytas Fankoni sindromas), gliukozurija |
|  | Dažnis nežinomas: | Ūminis inkstų nepakankamumas1, 2, tubulointersticinis nefritas1, inkstų akmenligė1, inkstų kanalėlių nekrozė1 |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | | |
|  | Nedažnas: | Karščiavimas, edema, nuovargis |

1 Nepageidaujamos reakcijos registruotos po vaistinio preparato patiekimo į rinką. Duomenys gauti remiantis spontaniniais pranešimais, todėl ne visada įmanoma tiksliai įvertinti reakcijų dažnį ir galimą priežastinį ryšį su vaistinio preparato vartojimu.

2 Gauta pranešimų apie sunkias formas, kai dėl hiperamoneminės encefalopatijos pasireiškia sąmonės sutrikimų.

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Maždaug 2 % pacientų rasta tulžies akmenų ir susijusių tulžies sistemos sutrikimų. Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas, kaip nepageidaujama vaistinio preparato reakcija, registruotas 2 % pacientų. Nedažnai (0,3 %) transaminazių aktyvumas padidėjo daugiau nei 10 kartų, lyginant su viršutine normos riba, tai galėjo rodyti hepatitą. Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, pacientams, vartojusiems deferazirokso, stebėtas kepenų nepakankamumas, kartais mirtinas (žr. 4.4 skyrių). Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie metabolinės acidozės atvejus. Daugumai šių pacientų buvo inkstų veiklos sutrikimas, inkstų tubulopatija (*Fankoni* sindromas) arba viduriavimas, arba būklė, kai rūgščių‑šarmų pusiausvyros sutrikimas yra žinoma komplikacija (žr. 4.4 skyrių). Buvo pastebėta sunkių ūminio pankreatito atvejų, kurie nebuvo dokumentuoti kaip pagrindinės tulžies pūslės ir latakų būklės. Kaip ir vartojant kitus geležį sujungiančius vaistinius preparatus, nedažnai deferazirokso vartojantiems pacientams susilpnėjo klausa aukšto dažnio garsams ar pasireiškė lęšiuko drumstis (ankstyva katarakta) (žr. 4.4 skyrių).

Kreatinino klirensas, kai yra kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius

Atlikus 2 102 suaugusiųjų ir vaikų, kurie sirgo beta talasemija ir kuriems buvo kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius, vartojusių deferazirokso disperguojamųjų tablečių iki penkerių metų dviejuose atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose ir keturiuose atviruoju būdu atliktuose tyrimuose, duomenų retrospektyvinę metaanalizę, nustatyta, kad per pirmuosius vaistinio preparato vartojimo metus vidutinis kreatinino klirensas suaugusiems pacientams sumažėjo 13,2 % (95 % PI: nuo ‑14,4 % iki ‑12,1 %; n = 935), vaikams – 9,9 % (95 % PI: nuo ‑11,1 % iki ‑8,6 %; n = 1 142). 250 pacientams, kurių būklė buvo stebima iki penkerių metų, vėlesniais metais tolesnio vidutinio kreatinino klirenso mažėjimo nenustatyta.

Klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavusiems pacientams buvo nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai

1 metų trukmės tyrimo metu pacientams, kuriems buvo nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai ir geležies perteklius (vartojusiems 10 mg/kg kūno svorio deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozę per parą), dažniausiai pasireiškusios su tiriamojo vaistinio preparato vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (9,1 %), išbėrimas (9,1 %) ir pykinimas (7,3 %). Gauta pranešimų apie pakitusią kreatinino koncentraciją serume ir pakitusias kreatinino klirenso reikšmes atitinkamai, 5,5 % ir 1,8 % atvejų. Buvo pranešta, kad 1,8 % pacientų kepenų transaminazių aktyvumas padidėjo daugiau kaip 2 kartus, palyginti su pradiniu, ir daugiau kaip 5 kartus viršijo viršutinę normos ribą.

*Vaikų populiacija*

Dviejų klinikinių tyrimų duomenimis, deferaziroksu iki 5 metų laikotarpiu gydytų vaikų augimas ir lytinė branda nesutriko (žr. 4.4 skyrių).

2 iki 5 metų amžiaus vaikams dažniau negu vyresniems pacientams gauta pranešimų apie viduriavimą.

Apie inkstų tubulopatiją daugiausia buvo pranešta vaikams ir paaugliams, kuriems beta talasemija gydyta deferaziroksu. Vaistinį preparatą pateikus į rinką, didelė dalis metabolinės acidozės atvejų pasireiškė vaikams, sergantiems Fankoni sindromu.

Buvo pranešta apie ūminio pankreatito atvejus, ypač vaikų ir paauglių tarpe.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

**4.9 Perdozavimas**

Ankstyvieji ūminio perdozavimo simptomai yra poveikis virškinimui, pvz., pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas ir vėmimas. Gauta pranešimų apie kepenų ir inkstų veiklos sutrikimo atvejus, įskaitant padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą ir kreatinino kiekį kraujyje, kai rodikliai atsistatydavo nutraukus gydymą. Klaidingai paskirta vienkartinė 90 mg/kg kūno svorio dozė sukėlė *Fankoni* sindromą, kuris išnyko po gydymo.

Specifinio priešnuodžio deferaziroksui nėra. Perdozavimui gydyti gali būti taikomos tiek standartinės procedūros, tiek ir atitinkamas simptominis gydymas.

**5. FARMAKOLOGINĖS savybės**

**5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – geležį sujungiantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – V03AC03

Veikimo mechanizmas

Deferaziroksas yra geriamasis chelatus sudarantis vaistinis preparatas, ypač selektyvus geležies (III) jonams. Tai tridentatinis ligandas, jo afinitetas geležiai yra didelis, junginius su ja sudaro santykiu 2:1. Deferaziroksas skatina geležies išsiskyrimą, daugiausia su išmatomis. Deferazirokso afinitetas cinkui ir variui yra mažas, jis nemažina šių metalų koncentracijos serume.

Farmakodinaminis poveikis

Geležies pusiausvyros metabolizmo tyrimo metu talasemija sergantys pacientai, kuriems buvo geležies perteklius, vartojo deferazirokso disperguojamosiomis tabletėmis po 10, 20 ir 40 mg/kg kūno svorio per parą ir vidutiniškai per parą buvo pašalinama atitinkamai 0,119 mg Fe/kg, 0,329 mg Fe/kg ir 0,445 mg Fe/kg.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikiniai veiksmingumo tyrimai buvo atliekami su EXJADE disperguojamosiomis tabletėmis (toliau vadinama „deferaziroksu“). Lyginant su deferazirokso disperguojamųjų tablečių farmacine forma, deferazirokso plėvele dengtų tablečių dozė yra 30 % mažesnė už deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozę, ją suapvalinus iki panašiausios visos tabletės dozuotės (žr. 5.2 skyrių).

Deferazirokso tyrimai atlikti dalyvaujant 411 suaugusiųjų (≥16 metų) ir 292 vaikams (nuo 2 iki < 16 metų), kuriems dėl kraujo perpylimo buvo lėtinis geležies perteklius. 52 vaikai buvo nuo 2 iki 5 metų amžiaus. Kraujo perpylimų reikėjo dėl beta talasemijos, pjautuvinės anemijos ir kitų įgimtų ar įgytų anemijų (mielodisplazijos sindromo [MDS], Diamond‑Blackfan sindromo, aplazinės anemijos ir kitų labai retų anemijų) atveju.

Beta talasemija sergantys suaugusieji ir vaikai, kuriems buvo dažnai perpilama kraujo, vienerius metus vartojo po 20 mg/kg kūno svorio ir 30 mg/kg kūno svorio deferazirokso vaistinio preparato disperguojamosiomis tabletėmis per parą; per tą laiką sumažėjo bendrieji geležies kiekio organizme rodikliai; geležies koncentracija kepenyse sumažėjo atitinkamai vidutiniškai apie ‑0,4 mg Fe/g ir ‑8,9 mg Fe/g kepenų audinio (bioptato sausos masės), o feritino koncentracija serume sumažėjo atitinkamai vidutiniškai apie ‑36 µg/l ir ‑926 µg/l. Gydant tokiomis dozėmis geležies šalinimo ir suvartojimo santykis buvo atitinkamai 1,02 (rodo gryną geležies balansą) ir 1,67 (rodo gryną geležies pašalinimą). Deferaziroksas sukėlė panašų atsaką šalinant geležies perteklių ir kitomis anemijomis sergantiems pacientams. Vienerius metus vartojant po 10 mg/kg kūno svorio disperguojamųjų tablečių per parą, geležies kiekis kepenyse ir feritino koncentracija kraujyje gali išlikti stabili ir susidaryti grynos geležies pusiausvyra, jei kraujo perpilama nedažnai ar atliekamas pakaitinis perpylimas. Kas mėnesį nustatoma feritino koncentracija serume atspindėjo geležies kiekio kepenyse kitimą; tai rodo, kad pagal feritino koncentraciją serume galima spręsti apie gydymo efektyvumą. Yra nedaug klinikinių duomenų (29 pacientų, kurių širdies funkcija pradžioje buvo normali), kai MR tyrimais nustatyta, kad vienerius metus gydant deferazirokso disperguojamosiomis tabletėmis po 10‑30 mg/kg kūno svorio per parą, sumažėjo geležies kiekis širdyje (vidutiniškai MR T2\* padidėjo nuo 18,3 milisekundžių iki 23,0 milisekundžių).

Pagrindinio lyginamojo tyrimo, kuriame dalyvavo 586 beta talasemija sergantys pacientai, kuriems buvo transfuzijų sąlygotas geležies perteklius, pagrindinės visos pacientų populiacijos duomenų analizė parodė, kad deferaziroksas disperguojamosiomis tabletėmis nemažiau efektyvus už deferoksaminą. Šio tyrimo *post hoc* analizė parodė, kad pacientų, kurių geležies koncentracija kepenyse buvo ≥ 7 mg Fe/g sausos masės, vartojusių deferazirokso disperguojamųjų tablečių (20 ir 30 mg/kg kūno svorio) arba deferoksaminą (nuo 35 iki ≥ 50 mg/kg kūno svorio), pogrupyje pasiekti nemažesnio efektyvumo kriterijai. Tačiau pacientų, kurių geležies koncentracija buvo < 7 mg Fe/g sausos masės, vartojusių deferazirokso disperguojamųjų tablečių (5 ir 10 mg/kg kūno svorio) arba deferoksaminą (nuo 20 iki 35 mg/kg kūno svorio), pogrupyje nemažesnio efektyvumo kriterijai nebuvo pasiekti, kadangi neatitiko dviejų metalus sujungiančių vaistinių preparatų dozės. Šis neatitikimas susidarė todėl, kad deferoksaminą vartojusiems pacientams buvo leista ir toliau vartoti tą dozę, kurią jie vartojo iki tyrimo, net ir tada, kai ji buvo didesnė už protokole nurodytąją. Šiame tyrime dalyvavo 56 jaunesni kaip 6 metų pacientai, 28 iš jų vartojo deferazirokso disperguojamųjų tablečių.

Ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad deferaziroksas disperguojamosiomis tabletėmis gali būti toks pat efektyvus kaip ir deferoksaminas, kai dozių santykis yra 2:1 (t. y. deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozės skaitinė reikšmė yra lygi pusei deferoksamino dozės skaitinės reikšmės). Deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozių santykis gali būti įvertintas 3:1 (t. y. deferazirokso plėvele dengtų tablečių dozės skaitinė reikšmė yra lygi vienai trečiajai deferoksamino dozės). Tačiau šios dozavimo rekomendacijos nebuvo vertintos perspektyvinių tyrimų metu.

Be kita ko, įvairiomis retomis anemijomis ar pjautuvine anemija sergantiems pacientams, kurių geležies koncentracija kepenyse buvo ≥ 7 mg Fe/g sausos masės, deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozės iki 20 ir 30 mg/kg kūno svorio sumažino geležies koncentraciją kepenyse ir feritino koncentraciją serume panašiai tiek pat, kiek ir beta talasemija sergantiems pacientams.

Placebu kontroliuojamame atsitiktinių imčių klinikiniame tyrime dalyvavo 225 pacientai, kuriems nustatytas MDS (mažos/vidutinės‑1 rizikos) ir kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius. Tyrimo rezultatai rodo, kad deferaziroksas turi teigiamą poveikį išgyvenamumo be įvykių rodmeniui (angl. *event‑free survival, EFS*; t. y. jungtinei vertinamajai baigčiai, apimančiai nemirtinus širdies ar kepenų reiškinius) bei feritino koncentracijai serume. Saugumo pobūdis buvo pastovus, kaip ir ankstesniuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, sergantys MDS.

5 metų trukmės stebėjimo tyrimo metu, 267 vaikams nuo 2 metų iki < 6 metų amžiaus (įtraukimo į tyrimą metu), kurie dėl tranfuzinės hemosiderozės vartojo deferazirokso, Exjade saugumo ir toleravimo pobūdis vaikams nuo 2 metų iki < 6 metų amžiaus, palyginti su bendra suaugusiųjų ir vyresnių vaikų populiacija, kliniškai reikšmingai nesiskyrė, įskaitant 2 ar daugiau kaip 2 kartus iš eilės > 33 % padidėjusią kreatinino koncentraciją serume, kuri viršijo viršutinę normos ribą (3,1 %), ir padidėjusį alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumą, kuris daugiau kaip 5 kartus viršijo viršutinę normos ribą (4,3 %). Gauta pavienių pranešimų apie padidėjusio ALT ir aspartataminotransferazės aktyvumo atvejus, atitinkamai 20,0 % ir 8,3 % iš 145 pacientų, kurie baigė tyrimą.

Tyrimo metu, siekiant įvertinti deferazirokso plėvele dengtų ir disperguojamųjų tablečių saugumą, 173 suaugusieji ir vaikai, kurie sirgo su perpylimu susijusia talasemija ar mielodisplaziniu sindromu, buvo gydomi 24 savaites. Buvo pastebėtas panašus plėvele dengtų ir disperguojamųjų tablečių saugumo pobūdis.

Atviro 1:1 atsitiktinių imčių tyrimo metu, 224 vaikams nuo 2 metų iki < 18 metų amžiaus, kurie sirgo su perpylimu susijusia anemija ir geležies pertekliumi, buvo vertinamas deferasirokso granulių farmacinės formos, lyginat su disperguojamųjų tablečių farmacine forma atitikimas gydymui, veiksmingumas ir saugumas. Dauguma tyrime dalyvavusių pacientų (142, 63,4 %) sirgo didžiąja beta talasemija, 108 (48,2 %) pacientams anksčiau nebuvo taikyta geležies chelatų terapija (ICT) (amžiaus mediana 2 metai, 92,6 % nuo 2 iki < 10 metų) ir 116 (51,8 %) pacientų anksčiau buvo gydyti ICT (amžiaus mediana 7,5 metų, 71,6 % nuo 2 iki < 10 metų), iš kurių 68,1 % anksčiau buvo skirtas deferasiroksas. Pacientų, kurie anksčiau negydyti ICT, po 24 gydymo savaičių atitikties rodiklis buvo atitinkamai 84,26 % ir 86,84 % deferasirokso disperguojamųjų tablečių ir deferasirokso granulių vartojusiųjų grupėje, todėl pirminės analizės metu statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta. Panašiai nepastebėta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp vidutinių serumo feritino (SF) reikšmių pokyčių, lyginant su pradiniais abiejose gydymo grupėse (171,52 μg/l [95 % PI: 517,40, 174,36] disperguojamųjų tablečių [DT] ir 4,84 μg/l [95 % PI: ‑333,58, 343,27] granulių farmacinės formos, skirtumas tarp vidurkių [granulės – DT] 176,36 μg/l [95 % PI: 129,00, 481,72], dvipusė p reikšmė = 0,25). Tyrimo metu nustatyta, kad deferasirokso granulių ir deferasirokso disperguojamųjų tablečių tinkamumas gydymui ir veiksmingumas skirtingais laiko momentais (24 ir 48 savaitės) nesiskyrė. Granulių ir disperguojamųjų tablečių saugumo profilis iš esmės buvo panašus.

Pacientams, kuriems buvo nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai ir geležies perteklius, gydymo deferazirokso disperguojamosiomis tabletėmis poveikis įvertintas atlikus 1 metų trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebu kontroliuojamą tyrimą. Šio tyrimo metu buvo lyginamas dviejų skirtingų deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozavimo režimų (skiriant pradines 5 mg/kg kūno svorio ir 10 mg/kg kūno svorio dozes, po 55 pacientus kiekvienoje grupėje) ir atitinkamo placebo (56 pacientams) veiksmingumas. Į tyrimą buvo įtraukti 145 suaugusieji ir 21 vaikas. Pirminis veiksmingumo rodiklis buvo geležies koncentracijos kepenyse (GKK) rodiklio pokytis po 12 gydymo mėnesių, lyginant su pradinėmis reikšmėmis. Vienas iš antrinių veiksmingumo rodiklių buvo feritino koncentracijos serume pokytis nuo pradinių reikšmių iki ketvirtojo gydymo ketvirčio metu nustatytų reikšmių. Skiriant pradinę 10 mg/kg kūno svorio deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozę, sumažėjo bendrojo geležies kiekio organizme rodikliai. Deferazirokso disperguojamųjų tablečių (pradinę 10 mg/kg kūno svorio dozę) vartojusiems pacientams geležies koncentracija kepenyse vidutiniškai sumažėjo 3,80 mg Fe/g sausos masės, o placebo vartojusiems pacientams šis rodiklis vidutiniškai padidėjo 0,38 mg Fe/g sausos masės (p < 0,001). Deferazirokso disperguojamųjų tablečių (pradinę 10 mg/kg kūno svorio dozę) vartojusiems pacientams feritino koncentracija serume vidutiniškai sumažėjo 222,0 µg/l, o placebo vartojusiems pacientams šis rodiklis vidutiniškai padidėjo 115 µg/l (p < 0,001).

**5.2 Farmakokinetinės savybės**

EXJADE plėvele dengtos tabletės rodo aukštesnį biologinį prieinamumą, lyginant su EXJADE disperguojamosiomis tabletėmis. Pakoregavus stiprumą, plėvele dengtų tablečių farmacinė forma (360 mg stiprumo) buvo ekvivalentiška EXJADE disperguojamoms tabletėms (500 mg stiprumo), vertinant vidutinį ploto po koncentracijos plazmoje laiko atžvilgiu kreivės (AUC) rodiklį, nustatytą nevalgius. Cmax rodiklis buvo didesnis 30 % (90 % PI: 20,3 %‑40,0 %); tačiau klinikinės ekspozicijos bei atsako analizė parodė, kad toks padidėjimas nebuvo kliniškai reikšmingas.

Absorbcija

Išgerto deferazirokso (disperguojamosiomis tabletėmis) absorbcijos, kol pasiekiama didžiausia koncentracija plazmoje (tmax), trukmės mediana yra maždaug 1,5‑4 valandos. EXJADE tabletėse esančio deferazirokso (disperguojamosiomis tabletėmis) absoliutus biologinis prieinamumas (AUC) yra maždaug 70 %, palyginti su į veną sušvirkštu vaistiniu preparatu. Absoliutus biologinis prieinamumas plėvele dengtos tabletės nebuvo nustatytas. Biologinis deferazirokso plėvele dengtų tablečių įsisavinimas buvo 36 % didesnis, nei disperguojamųjų tablečių.

Maisto įtakos tyrimo, kurio metu sveikiems savanoriams asmenims buvo skiriama plėvele dengtų tablečių nevalgius arba kartu su nedaug riebalų (riebalai sudarė < 10 % kalorijų) ar daug riebalų (riebalai sudarė > 50 % kalorijų) turinčiu maistu, duomenys parodė, kad AUC bei Cmax rodikliai nedaug sumažėjo vaistinio preparato skiriant kartu su nedaug riebalų turinčiu maistu (atitinkamai, 11 % ir 16 %). Vaistinio preparato skiriant su daug riebalų turinčiu maistu, AUC bei Cmax rodikliai padidėjo (atitinkamai, 18 % ir 29 %). Cmax rodiklio padidėjimas dėl farmacinės formos pasikeitimo ir dėl daug riebalų turinčio maisto poveikio gali sumuotis, todėl rekomenduojama, kad plėvele dengtų tablečių reikia vartoti arba nevalgius, arba kartu su lengvu užkandžiu.

Pasiskirstymas

Deferaziroksas gausiai (99 %) jungiasi su plazmos baltymais, beveik vien tik su serumo albuminais, jo pasiskirstymo tūris yra mažas – suaugusiųjų organizme maždaug 14 litrų.

Biotransformacija

Pagrindinis deferazirokso metabolizmo kelias yra gliukuronidinimas, po to jis šalinamas su tulžimi. Žarnyne gliukuronidai tikriausiai suyra ir vėl vyksta vaistinio preparato absorbcija (enterohepatinė apykaita): tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, po vienkartinės deferazirokso dozės vartojimo paskyrus kolestiramino, deferazirokso ekspozicija (AUC) sumažėjo 45 %.

Daugiausia deferazirokso gliukuronidinime dalyvauja UGT1A1, mažiau – UGT1A3. Žmogaus organizme CYP450 katalizuojamas (oksidacinis) deferazirokso metabolizmas sudaro nedidelę dalį (apie 8 %). Hidroksišlapalas *in vitro* neslopino deferazirokso metabolizmo.

Eliminacija

Deferaziroksas ir jo metabolitai daugiausiai šalinami su išmatomis (84 % dozės). Per inkstus šalinama nedaug deferazirokso ir jo metabolitų (8 % dozės). Pusinis eliminacijos periodas (t1/2) svyruoja nuo 8 iki 16 valandų. Deferazirokso šalinime su tulžimi dalyvauja pernešėjai MRP2 ir MXR (BCRP).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Deferazirokso Cmax ir AUC0-24h didėja maždaug proporcingai dozei, kai koncentracija yra pusiausvyrinė. Vartojant kartotines dozes, vaistinio preparato kumuliacijos faktorius buvo nuo 1,3 iki 2,3.

Pacientų grupės

*Vaikai*

Po vienkartinių ar kartotinių dozių paauglių (nuo 12 iki ≤ 17 metų) ir vaikų (nuo 2 iki < 12 metų) bendra deferazirokso koncentracija buvo mažesnė nei suaugusiųjų pacientų. Jaunesnių nei 6 metų vaikų organizme koncentracija buvo apie 50 % mažesnė nei suaugusiųjų. Kadangi dozė yra individualiai koreguojama atsižvelgiant į atsaką, nepanašu, kad tai galėtų būti reikšminga klinikai.

*Lytis*

Moterų deferazirokso menamasis klirensas yra šiek tiek mažesnis (17,5 %) nei vyrų. Kadangi dozė yra individualiai koreguojama atsižvelgiant į atsaką, nepanašu, kad tai galėtų būti reikšminga klinikai.

*Senyvi pacientai*

Senyvų pacientų (65 metų ar vyresnių) deferazirokso farmakokinetika netirta.

*Inkstų ar kepenų pažeidimas*

Pacientų, kuriems yra inkstų pažeidimas, deferazirokso farmakokinetika netirta. Deferazirokso farmakokinetika nepakito, kai kepenų transaminazių aktyvumas buvo iki 5 kartų didesnis už viršutinę normos ribą.

Klinikinio tyrimo metu skiriant vienkartines 20 mg/kg kūno svorio deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozes, vidutinė vaistinio preparato ekspozicija pacientams, kuriems buvo nesunkus kepenų veiklos sutrikimas (Child‑Pugh A klasės), padidėjo 16 %, o asmenims, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas (Child‑Pugh B klasės), – 76 %, lyginant su ekspozicija asmenims, kurių kepenų veikla buvo normali. Asmenims, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, deferazirokso vidutinis Cmax rodiklis padidėjo 22 %. Vienam tiriamajam asmeniui, kuriam buvo sunkus kepenų veiklos sutrikimas (Child‑Pugh C klasės), vaistinio preparato ekspozicija padidėjo 2,8 karto (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

**5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ar galimo kancegoriškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Pagrindiniai nustatyti reiškiniai buvo toksinis poveikis inkstams ir lęšiuko drumstis (katarakta). Panašūs reiškiniai nustatyti ir gyvūnų naujagimiams, ir jaunikliams. Manoma, kad toksinis poveikis inkstams pasireiškė todėl, kad iš gyvūnų, kuriems prieš tai nebuvo geležies pertekliaus, organizmo buvo pašalinta geležis.

Genotoksiškumo tyrimai *in vitro* buvo neigiami (Ames testas, chromosomų aberacijos testas), nors žiurkėms, kurioms nebuvo geležies pertekliaus, vartojamas mirtinomis dozėmis deferaziroksas *in vivo* skatino mikrobranduolių susidarymą kaulų čiulpų, bet ne kepenų ląstelėse. Žiurkėms, kurioms buvo geležies perteklius, tokių reiškinių nepastebėta. 2 metų tyrimo metu, kai deferazirokso buvo duodama žiurkėms, ir 6 mėnesių tyrimo metu, kai jo buvo duodama transgeninėms p53+/‑ heterozigotinėms pelėms, vaistinis preparatas kancerogeninio poveikio nesukėlė.

Galimas toksinis poveikis reprodukcijai buvo tiriamas žiurkėms ir triušiams. Deferaziroksas nebuvo teratogeniškas, bet didino skeleto vystymosi sutrikimų ir negyvų jauniklių dažnį, kai žiurkių patelėms, kurioms nebuvo geležies pertekliaus, buvo duodamos didelės, sunkių toksinių reiškinių sukeliančios dozės. Kitų poveikių vaisingumui ar reprodukcijai deferaziroksas nesukėlė.

**6. farmacinė informacija**

**6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Tabletės šerdis:

Mikrokristalinė celiuliozė

Krospovidonas

Povidonas

Magnio stearatas

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Poloksameras

Tabletės plėvelė:

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis 4000

Talkas

Indigokarminas (E132)

**6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

**6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

**6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

**6.5 Talpyklės pobūdis ir jos** **turinys**

PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės.

Vienetinėje pakuotėje yra 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių arba sudėtinėje pakuotėje yra 300 (10 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

**7. REGISTRUOTOJAS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EXJADE 90 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

**9. rEGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO data**

Registravimo data 2006 m. rugpjūčio 28 d.

Paskutinio perregistravimo data 2016 m. balandžio 18 d.

**10. teksto peržiūros data**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

C:\Users\horemansk\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Word\BT_1000x858px.pngVykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

EXJADE 90 mg granulės paketėlyje

EXJADE 180 mg granulės paketėlyje

EXJADE 360 mg granulės paketėlyje

**2. kokybinė ir kiekybinė sudėtis**

EXJADE 90 mg granulės

Kiekviename paketėlyje yra 90 mg deferazirokso (*deferasiroxum*).

EXJADE 180 mg granulės

Kiekviename paketėlyje yra 180 mg deferazirokso (*deferasiroxum*).

EXJADE 360 mg granulės

Kiekviename paketėlyje yra 360 mg deferazirokso (*deferasiroxum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

**3. Farmacinė forma**

Granulės paketėlyje (granulės)

Baltos arba beveik baltos granulės

**4. klinikinĖ informacija**

**4.1 Terapinės indikacijos**

EXJADE skiriama 6 metų ir vyresnių pacientų, sergančių didžiąja beta talasemija, dažnų kraujo perpylimų (≥7 ml/kg eritrocitų masės per mėnesį) sąlygoto lėtinio geležies pertekliaus gydymui.

EXJADE taip pat skiriama kraujo perpylimų sąlygoto lėtinio geležies pertekliaus gydymui tiems pacientams, kuriems negalima vartoti deferoksamino, arba jei šis vaistinis preparatas nesukelia pakankamo efekto, t. y.:

* nuo 2 iki 5 metų vaikams, sergantiems didžiąja beta talasemija, kuriems geležies perteklių sąlygojo dažni kraujo perpylimai (≥ 7 ml/kg eritrocitų masės per mėnesį),
* suaugusiesiems ir 2 metų ir vyresniems vaikams, sergantiems didžiąja beta talasemija, kuriems geležies perteklių sąlygojo nedažni kraujo perpylimai (< 7 ml/kg eritrocitų masės per mėnesį),
* suaugusiesiems ir 2 metų ir vyresniems vaikams, sergantiems kitomis anemijomis.

EXJADE taip pat skirtas lėtinio geležies pertekliaus gydymui, kai reikia gydymo chelatais ir kai negalima vartoti deferoksamino arba šis vaistinis preparatas nesukelia pakankamo poveikio, 10 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems kraujo perpylimų nereikalaujančiais talasemijos sindromais.

**4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Gydymą EXJADE pradėti ir gydyti gali tik gydytojas, turintis lėtinio geležies pertekliaus šalinimo patirties.

Dozavimas

Kraujo perpylimų sukeltam geležies pertekliui ir nuo kraujo perpylimų nepriklausomam talasemijos sindromui gydyti turi būti skirtas skirtingas dozavimas. Visi gydytojai, kurie skirs EXJADE, privalo gauti ir susipažinti su gydytojams skirta mokomąja medžiaga (Sveikatos priežiūros specialistų vadovu (kuriame taip pat yra vaistinių preparatų skiriančio gydytojo kontrolinis sąrašas)).

*Kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius*

Reikia apskaičiuoti dozę (mg/kg kūno svorio) ir ją suapvalinti iki panašiausios viso paketėlio dozuotės.

Skiriant chelatų visiems pacientams reikia laikytis atsargumo priemonių, kad būtų sumažinta šių vaistinių preparatų perdozavimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Dėl skirtingo farmakokinetikos profilio, reikia skirti 30 % mažesnę EXJADE granulių dozę, palyginus su rekomenduojama EXJADE disperguojamųjų tablečių doze (žr. 5.1 skyrių).

*Pradinė dozė*

Rekomenduojama pradėti gydyti maždaug po 20 vienetų (apie 100 ml/kg) eritrocitų masės (EM) perpylimo, arba kai klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad yra lėtinis geležies perteklius (pvz., feritino koncentracija serume > 1 000 µg/l.) (žr. 1 lentelę).

**1 lentelė Rekomenduojamos pradinės dozės, kai yra kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Rekomenduojama pradinė dozė** | | | |
| **Serumo feritinas** |  | **Pacientų populiacija** | **Rekomenduojama pradinė dozė** |
| > 1 000 µg/l | arba | Pacientai, kuriems buvo skirta maždaug 20 vienetų (apie 100 ml/kg) EM. | **14 mg/kg kūno svorio per parą** |
| **Alternatyvios pradinės dozės** | | | |
| **Pacientų populiacija** | | | **Alternatyvios pradinės dozės** |
| Pacientams, kuriems nereikia mažinti geležies koncentracijos organizme ir kuriems perpilama < 7 ml/kg EM per mėnesį (maždaug < 2 vienetų per mėnesį suaugusiajam). Reikia stebėti paciento atsaką ir, negavus pakankamo efekto, spręsti, ar dozę padidinti. | | | 7 mg/kg kūno svorio per parą |
| Pacientams, kuriems reikia sumažinti padidėjusią geležies koncentraciją organizme ir kuriems perpilama > 14 ml/kg EM per mėnesį (maždaug > 4 vienetai per mėnesį suaugusiajam). | | | 21 mg/kg kūno svorio per parą |
| Pacientams, sėkmingai gydomiems deferoksaminu. | | | Viena trečioji deferoksamino dozės\* |
| \*Pradinė dozės skaitinė reikšmė atitinka vieną trečiąją deferoksamino dozės (pvz., jei pacientas vartojo po 40 mg/kg kūno svorio per parą deferoksamino 5 dienas per savaitę [ar atitinkamą dozę], gydymą galima keisti pradine 14 mg/kg kūno svorio per parą EXJADE granulių doze). Jeigu apskaičiuota paros dozė yra < 14 mg/kg kūno svorio, reikia stebėti paciento atsaką ir, negavus pakankamo efekto, spręsti, ar dozę didinti (žr. 5.1 skyrių). | | | |

*Dozės koregavimas*

Rekomenduojama kas mėnesį nustatyti feritino koncentraciją serume ir, jei reikia, EXJADE granulių dozę koreguoti kas 3‑6 mėnesius, atsižvelgiant į tai, kaip kinta feritino koncentracija serume (žr. 2 lentelę). Dozę koreguoti galima laipsniškai, po 3,5‑7 mg/kg kūno svorio per parą, atsižvelgiant į individualaus paciento atsaką ir gydymo tikslą (palaikomasis gydymas ar pertekliaus mažinimas).

**2 lentelė Rekomenduojamos dozės koregavimai, kai yra kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius**

|  |  |
| --- | --- |
| **Serumo feritinas (nustatomas kas mėnesį)** | **Rekomenduojamos dozės koregavimas** |
| Išlieka > 2 500 µg/l ir ilgainiui neturi tendencijos mažėti | Dozę didinti kas 3‑6 mėnesius po 3,5‑7 mg/kg kūno svorio per parą.  **Didžiausia leistina dozė yra 28 mg/kg kūno svorio per parą.**  Jei vartojant iki 21 mg/kg kūno svorio per parą dozę hemosiderozė kontroliuojama tik labai prastai, tolesnis dozės didinimas (iki didžiausios 28 mg/kg kūno svorio per parą dozės) gali nepadėti pasiekti patenkinamos būklės kontrolės, todėl gali reikėti apsvarstyti alternatyvaus gydymo pasirinkimą.  Jei vartojant didesnę kaip 21 mg/kg kūno svorio per parą dozę nepasiekiama patenkinama kontrolė, toliau gydyti tokiomis dozėmis nereikėtų, o kai įmanoma reikėtų apsvarstyti alternatyvaus gydymo galimybes. |
| > 1 000 µg/l, bet išlieka ≤ 2 500 µg/l ir ilgainiui turi tendenciją mažėti | Dozę mažinti kas 3‑6 mėnesius po 3,5‑7 mg/kg kūno svorio per parą pacientams, gydytiems > 21 mg/kg kūno svorio per parą dozėmis kol pasieks tikslinį lygį nuo 500 iki 1 000 µg/l. |
| Nuo 500 iki 1 000 µg/l (tikslinio lygio ribos) | Dozę mažinti po 3,5‑7 mg/kg kūno svorio per parą kas 3‑6 mėnesius taip, kad serumo feritino koncentracija būtų palaikoma tikslinio lygio ribose ir būtų sumažinta chelatų perdozavimo rizika. |
| Mažesnė kaip < 500 µg/l | Apsvarstyti gydymo nutraukimą (žr. 4.4 skyrių). |

Šiuo metu dar trūksta duomenų iš klinikinių tyrimų apie ilgalaikio didesnių kaip 30 mg/kg kūno svorio EXJADE disperguojamųjų tablečių dozių (ekvivalentiška 21 mg/kg kūno svorio EXJADE granulių dozėms) vartojimo veiksmingumą ir saugumą (264 pacientai po dozės didinimo buvo stebimi vidutiniškai 1 metus). Nerekomenduojama vartoti didesnių nei 28 mg/kg kūno svorio per parą dozių, nes yra nedaug gydymo didesnėmis dozėmis už šią patirties (žr. 5.1 skyrių).

*Nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai*

Gydymą chelatais reikia pradėti tik tuomet, kai akivaizdus geležies perteklius (geležies koncentracija kepenyse [GKK] ≥ 5 mg Fe/g sausos masės arba feritino koncentracija serume nuolat yra didesnė kaip 800 µg/l). GKK rodmuo yra pirmaeilis geležies pertekliaus nustatymo metodas, todėl šį rodmenį reikėtų nustatyti, kai tik įmanoma. Skiriant chelatų visiems pacientams reikia laikytis atsargumo priemonių, kad būtų sumažinta šių vaistinių preparatų perdozavimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Dėl skirtingo farmakokinetikos profilio, reikia skirti 30 % mažesnę EXJADE granulių dozę, palyginus su rekomenduojama EXJADE disperguojamųjų tablečių doze (žr. 5.1 skyrių).

*Pradinė dozė*

Rekomenduojama pradinė EXJADE granulių dozė pacientams, kuriems nustatyti nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai, yra 7 mg/kg kūno svorio per parą.

*Dozės koregavimas*

Rekomenduojama kas mėnesį nustatyti feritino koncentraciją serume, kad būtų galima įvertinti paciento atsaką į gydymą ir sumažinti chelatų perdozavimo riziką (žr. 4.4 skyrių). Rekomenduojamos dozės koregavimai pacientams, kuriems nustatyti nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai apibendrinti 3 lentelėje.

**3 lentelė Rekomenduojamos dozės koregavimai pacientams, kuriems nustatyti nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Serumo feritinas (nustatomas kas mėnesį)** |  | **Geležies koncentracija kepenyse (GKK)\*** | **Rekomenduojamos dozės koregavimas** |
| Išlieka > 2 000 µg/l ir neturi tendencijos mažėti | arba | ≥ 7 mg Fe/g sausos masės | Dozę didinti kas 3‑6 mėnesius po 3,5‑7 mg/kg kūno svorio per parą pacientams, kurie gerai toleruoja vaistinio preparato vartojimą.  **Didžiausia leistina dozė suaugusiems pacientams yra 14 mg/kg kūno svorio per parą, o vaikams 7 mg/kg kūno svorio per parą.**  Didesnių kaip 14 mg/kg kūno svorio per parą dozių vartoti nerekomenduojama, kadangi nėra tokių dozių vartojimo patirties pacientams, kuriems nustatyti nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai. |
| ≤ 2 000 µg/l | arba | < 7 mg Fe/g sausos masės | Dozę mažinti kas 3‑6 mėnesius po 3,5‑7 mg/kg kūno svorio per parą iki 7 mg/kg kūno svorio per parą (arba mažesnės) pacientams, kuriems skiriama > 7 mg/kg kūno svorio per parą dozė. |
| < 300 µg/l | arba | < 3 mg Fe/g sausos masės | Gydymą reikia nutraukti, kai pasiekiamas patenkinamas geležies kiekio organizme rodmuo. |
| Neturima duomenų apie gydymo atnaujinimą pacientams, kuriems vėl pradeda kauptis geležis po to, kai buvo pasiektas patenkinamas geležies kiekio organizme rodmuo, todėl kartotinai gydyti nerekomenduojama. | | | |
| \*GKK yra priimtiniausias būdas geležies pertekliui nustatyti. | | | |

Suaugusiesiems ir vaikų populiacijos pacientams, kuriems nenustatytas GKK rodmuo bei kuriems feritino koncentracija serume yra ≤ 2 000 µg/l, EXJADE granulių dozė neturėtų būti didesnė kaip 7 mg/kg kūno svorio per parą.

*Ypatingos populiacijos*

*Senyvi pacientai (≥ 65 metų)*

Senyviems pacientams rekomenduojamos tokios pat dozės, kaip nurodyta aukščiau. Klinikinių tyrimų duomenimis, senyviems pacientams, lyginant su jaunesniais, dažniau pasireiškė nepageidaujamų reakcijų (ypatingai viduriavimo atvejų), todėl juos reikėtų atidžiau stebėti dėl galimų nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių gali prireikti koreguoti vaistinio preparato dozę.

*Vaikų populiacija*

Kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius:

Vaikams nuo 2 iki 17 metų amžiaus, kuriems yra kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius, rekomenduojamos dozės yra tokios pat, kaip ir suaugusiesiems (žr. 4.2 skyrių). Rekomenduojama kas mėnesį nustatyti feritino koncentraciją serume, kad būtų galima įvertinti paciento atsaką į gydymą ir sumažinti chelatų perdozavimo riziką (žr. 4.4 skyrių). Nustatant dozę reikia atsižvelgti į laikui bėgant kintančią vaiko kūno masę.

Vaikams nuo 2 iki 5 metų amžiaus, kuriems yra kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius, susidaro mažesnė koncentracija nei suaugusiesiems (žr. 5.2 skyrių). Šiai grupei pacientų gali reikėti didesnių dozių nei suaugusiesiems. Tačiau pradinė dozė turi būti tokia pati kaip ir suaugusiųjų, po to ją galima laipsniškai keisti pagal individualų poreikį.

Nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai:

Vaikams, kuriems yra nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai, EXJADE granulių dozės neturėtų viršyti 7 mg/kg kūno svorio per parą. Šiems pacientams būtina atidžiau stebėti GKK rodmenį ir feritino koncentraciją serume, kad būtų išvengta chelatų perdozavimo (žr. 4.4 skyrių). Be kas mėnesį atliekamo feritino koncentracijos serume tyrimo, kas tris mėnesius reikia nustatyti GKK rodmenį, kai feritino koncentracija serume yra ≤ 800 µg/l.

Vaikai nuo gimimo iki 23 mėnesių amžiaus:

EXJADE saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo gimimo iki 23 mėnesių amžiaus neištirti. Duomenų nėra.

*Pacientai, kuriems yra inkstų pažeidimas*

EXJADE tyrimai nebuvo atlikti pacientų, kuriems yra inkstų pažeidimas, grupėje, todėl jo negalima vartoti pacientams, kurių apskaičiuotasis kreatinino klirensas yra < 60 ml/min (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

*Pacientai, kuriems yra kepenų pažeidimas*

EXJADE nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas (Child‑Pugh C klasės). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas (Child‑Pugh B klasės), vaistinio preparato dozę reikia žymiai sumažinti ir po to palaipsniui didinti iki 50 % rekomenduojamos gydymo dozės pacientams, kurių kepenų funkcija normali (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). EXJADE reikia atsargiai skirti tokiems pacientams. Visiems pacientams reikia tikrinti kepenų funkciją prieš pradedant gydymą, kas 2 savaites pirmojo vaistinio preparato vartojimo mėnesio metu ir paskui kas mėnesį (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Granules reikia vartoti suberiant visą dozę į minkštą maistą, pvz. jogurtą ar obuolių tyrę (trintus obuolius). Dozė turi būti suvartojama nedelsiant ir visa, o ne paruošiama vėlesniam vartojimui.

Minkštą maistą, kurio sudėtyje yra granulių, reikia vartoti nevalgius arba lengvo užkandžio metu vieną kartą per parą, geriausia kiekvieną dieną tuo pačiu laiku (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

**4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Deriniai su kitais geležį sujungiančiais vaistiniais preparatais, kadangi nenustatytas tokių derinių saugumas (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, kurių apskaičiuotasis kreatinino klirensas yra < 60 ml/min.

**4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Inkstų funkcija

Deferazirokso tyrimai atlikti tik pacientams, kurių pradinė kreatinino koncentracija serume pagal amžiaus grupę buvo normali.

Klinikinių tyrimų metu maždaug 36 % pacientų 2 ar daugiau kaip 2 kartus iš eilės > 33 % padidėjo kreatinino koncentracija serume ir kartais viršydavo viršutinę normos ribą. Šie pakitimai priklausė nuo dozės. Maždaug dviem trečdaliams pacientų, kurių kreatinino koncentracija serume buvo padidėjusi, be dozės pakeitimo ši koncentracija grįžo į mažesnį lygį už buvusį 33 % padidėjimą. Likusiam trečdaliui pacientų padidėjusi kreatinino koncentracija serume ne visada sumažėjo sumažinus dozę arba laikinai nutraukus gydymą. Kai kuriais atvejais, kreatinino koncentracijos serume stabilizacija buvo pastebėta tik po dozės sumažinimo. Po deferazirokso patekimo į rinką gauta pranešimų apie ūminio inkstų nepakankamumo atvejus (žr. 4.8 skyrių). Vaistinį preparatą pateikus į rinką, pranešta apie kelis atvejus, kai dėl blogėjančios inkstų veiklos išsivystė inkstų nepakankamumas, dėl kurio pacientams laikinai ar nuolatos reikėjo skirti dializes.

Priežastis, kodėl didėja kreatinino koncentracija serume, kol kas neaiški. Ypatingą dėmesį reikia skirti pacientų, kurie kartu vartoja inkstų funkciją bloginančių vaistinių preparatų, ir pacientų, kurie yra gydomi didelėmis deferazirokso dozėmis ir/ar nedažnais kraujo perpylimais (< 7 ml/kg eritrocitų masės per mėnesį arba < 2 vienetus per mėnesį suaugusiajam), kreatinino koncentracijos serume vertinimui. Nors klinikinių tyrimų duomenimis, vaistinio preparato EXJADE disperguojamųjų tablečių dozę padidinus iki daugiau kaip 30 mg/kg kūno svorio, nepageidaujamo poveikio inkstams atvejų nepadaugėjo, tačiau negalima atmesti padidėjusios tokio poveikio inkstams rizikos vartojant didesnes kaip 21 mg/kg kūno svorio granulių dozes.

Prieš pradedant gydymą rekomenduojama du kartus nustatyti kreatinino koncentraciją serume. **Kreatinino koncentraciją serume, kreatinino klirensą** (suaugusiesiems apskaičiuotą pagal Cockcroft‑Gault ar MDRD formulę, o vaikams – pagal Schwartz formulę) ir/ar cistatino C koncentraciją plazmoje **pirmąjį mėnesį nuo gydymo EXJADE (įskaitant farmacinės formos pakeitimą) pradžios ar po dozės pakeitimo reikia nustatyti kas savaitę prieš gydymą, o vėliau – kartą per mėnesį**. Didesnė komplikacijų rizika gali būti pacientams, kuriems anksčiau yra buvę inkstų sutrikimų, ir pacientams, kurie vartoja inkstų funkciją slopinančių vaistinių preparatų. Reikia atidžiai stebėti, kad pacientai, kuriems prasidėjo viduriavimas ar vėmimas, gautų pakankamą skysčių kiekį.

Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie metabolinės acidozės atsiradimą deferazirokso gydymo metu. Daugumai šių pacientų buvo inkstų veiklos sutrikimas, inkstų tubulopatija (*Fankoni* sindromas) arba viduriavimas, arba būklė, kai rūgščių‑šarmų pusiausvyros sutrikimas yra žinoma komplikacija. Rūgščių‑šarmų pusiausvyra turi būti stebima šiose populiacijose, jei tai kliniškai reikalinga. Reikia apsvarstyti EXJADE gydymo nutraukimą pacientams, kuriems pasireiškia metabolinė acidozė.

Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie sunkios formos inkstų tubulopatijos (pavyzdžiui, *Fankoni* sindromo) bei inkstų nepakankamumo ir dėl jų pasireiškiančios hiperamoneminės encefalopatijos sukeltų sąmonės sutrikimų atvejus deferazirokso vartojusiems pacientams (daugiausia vaikams). Pacientams, kuriems gydymo EXJADE metu pasireiškia nepaaiškinamų psichikos pokyčių, rekomenduojama apsvarstyti hiperamoneminės encefalopatijos pasireiškimo tikimybę ir nustatyti amoniako koncentraciją.

**4 lentelė Dozės koregavimas ir gydymo nutraukimas, atsižvelgiant į inkstų funkcijos duomenis**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Kreatinino koncentracija serume** |  | **Kreatinino klirensas** |
| **Prieš pradedant gydymą** | Du kartus (2x) | ir | Vieną kartą (1x) |
| **Negalima vartoti** |  |  | **< 60 ml/min** |
| **Stebėsena** |  |  |  |
| * Pirmąjį gydymo mėnesį ar po dozės pakeitimo (įskaitant farmacinės formos pakeitimą) | Kas savaitę | ir | Kas savaitę |
| * Vėliau | Kas mėnesį | ir | Kas mėnesį |
| **Paros dozės supažinimas iki 7 mg/kg kūno svorio per parą** (granulių),  *jei šie inkstų parametrai yra nustatyti* ***du*** *kartus iš eilės ir nėra priskirta kitų priežasčių* | | | |
| Suaugę pacientai | > 33 % virš vidutinės prieš gydymą buvusios vertės | ir | Sumažėja mažiau už apatinę normos ribą\* (< 90 ml/min) |
| Vaikai | > VNR pagal amžiaus grupę\*\* | ir (arba) | Sumažėja mažiau už apatinę normos ribą\* (90 ml/min) (< 90 ml/min) |
| **Po dozės sumažinimo, nutraukus gydymą, jei** | | | |
| Suaugusieji ir vaikai | Išlieka > 33 % virš vidutinės prieš gydymą buvusios vertės | ir (arba) | Sumažėja mažiau už apatinę normos ribą\* (< 90 ml/min) |
| \*ANR: apatinė normos riba  \*\*VNR: viršutinė normos riba | | | |

Po pertraukos gydymą galbūt bus vėl galima pradėti atsižvelgiant į individualią klinikinę situaciją.

Jei pakinta inkstų kanalėlių funkciją atspindinčių žymenų lygis ir (arba) tai svarbu kliniškai, reikia taip pat spręsti, ar dozę mažinti, ar laikinai nutraukti gydymą:

• proteinurija (turi būti nustatoma prieš gydymą ir vėliau kas mėnesį)

• gliukozurija diabetu nesergantiems pacientams ir maža kalio, fosfatų, magnio arba uratų koncentracija serume, fosfatai, aminorūgštys šlapime (tiriami prireikus).

Pranešta apie pasireiškusius inkstų tubulopatijų atvejus, daugiausia beta talasemija sergantiems vaikams ir paaugliams, kurie buvo gydyti EXJADE.

Pacientą turi konsultuoti inkstų ligų specialistas ir galima svarstyti dėl tolesnių specialiųjų tyrimų (pvz., inkstų biopsijos), jei, nepaisant dozės sumažinimo ir nutraukimo:

• kreatinino koncentracija serume išlieka reikšmingai padidėjusi ir

• nuolat nenormaliai pakitę kiti inkstų funkcijos žymenys (pvz., proteinurija, Fankoni sindromas).

Kepenų funkcija

Deferaziroksu gydomiems pacientams pastebėtas kepenų funkcijos rodiklių padidėjimas. Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, gauta pranešimų apie pasireiškusius kepenų nepakankamumo, kartais pasibaigusio mirtimi, atvejus. Deferaziroksu gydomiems pacientams, ypatingai vaikams, gali pasireikšti sunkių sutrikimų, kai dėl hiperamoneminės encefalopatijos pasireiškia sąmonės sutrikimų. Pacientams, kuriems gydymo Exjade metu pasireiškia nepaaiškinamų psichikos pokyčių, rekomenduojama apsvarstyti hiperamoneminės encefalopatijos pasireiškimo tikimybę ir nustatyti amoniako koncentraciją. Reikia atidžiai palaikyti pakankamą skysčių balansą tiems pacientams, kuriems pasireiškia dehidrataciją sukeliančių reiškinių (pavyzdžiui, viduriavimas ar vėmimas), ypatingai ūminėmis ligomis sergantiems vaikams. Dauguma kepenų nepakankamumo atvejų registruota pacientams, kurie sirgo sunkiomis gretutinėmis ligomis, įskaitant lėtines kepenų ligas (tokias, kaip cirozę ir hepatitą C) ir pasireiškus dauginiam organų nepakankamumui. Negalima atmesti galimybės, kad deferaziroksas yra vienas iš šią komplikaciją sukeliančių ar ją sunkinančių veiksnių (žr. 4.8 skyrių).

Rekomenduojama prieš pradedant gydymą, o taip pat pirmąjį mėnesį kas 2 savaites, vėliau – kas mėnesį, tirti transaminazių, bilirubino ir šarminės fosfatazės aktyvumą serume. Jeigu transaminazių aktyvumas serume nuolat padidėjęs ir dar didėja ir to negalima paaiškinti kitaip, EXJADE vartojimą reikia nutraukti. Nustačius priežastį, kodėl pakito kepenų funkcijos rodikliai, arba jei rodikliai vėl pasidaro normalūs, galima vėl pradėti atsargiai gydyti mažesne doze ir laipsniškai ją didinti.

EXJADE nerekomenduojama pacientams, kuriems yra sunkus kepenų pažeidimas (Child‑Pugh C klasės) (žr. 5.2 skyrių).

**5 lentelė Saugumo stebėjimo rekomendacijų santrauka**

|  |  |
| --- | --- |
| **Tyrimas** | **Dažnis** |
| Kreatinino koncentracija serume | Du kartus prieš pradedant gydymą.  Kas savaitę ar pirmąjį mėnesį po dozės pakeitimo (įskaitant farmacinės formos pakeitimą).  Vėliau kas mėnesį. |
| Kreatinino klirensas ir (arba) cistatino C koncentracija plazmoje | Prieš gydymą.  Pirmąjį gydymo mėnesį kartą per savaitę ar po dozės pakeitimo (įskaitant farmacinės formos pakeitimą).  Vėliau kas mėnesį. |
| Proteinurija | Prieš gydymą.  Vėliau kas mėnesį. |
| Kiti inkstų kanalėlių funkcijos žymenys (pavyzdžiui, glikozurija diabetu nesergantiems pacientams ir maža kalio, fosfatų, magnio arba uratų koncentracija serume, fosfatai, aminorūgštys šlapime) | Prireikus. |
| Transaminazių, šarminės fosfatazės aktyvumas bilirubino koncentracija serume | Prieš pradedant gydymą.  Kas 2 savaites pirmąjį gydymo mėnesį.  Vėliau kas mėnesį. |
| Klausos ir akių ištyrimas | Prieš pradedant gydymą.  Vėliau kasmet. |
| Kūno svoris, ūgis ir lytinis brendimas | Prieš gydymą.  Kasmet vaikų populiacijoje. |

Pacientams, kuriems tikėtina trumpa išgyvenamumo trukmė (pvz., kuriems yra didelė mielodisplazinio sindromo pasireiškimo rizika), ypatingai tais atvejais, kai dėl gretutinių ligų gali padažnėti nepageidaujamų reiškinių, EXJADE vartojimo nauda gali būti ribota bei gali būti mažesnė nei keliama rizika. Todėl tokių pacientų nerekomenduojama gydyti EXJADE.

Vaistinio preparato reikia atsargiai skirti senyviems pacientams, kadangi jiems dažniau pasireiškia nepageidaujamų reakcijų (ypatingai viduriavimo atvejų).

Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą vaikams, kuriems yra nuo kraujo perpylimų nepriklausoma talasemija, žinoma labai nedaug (žr. 5.1 skyrių). Todėl EXJADE vartojančių vaikų būklę reikia atidžiai stebėti, kad būtų nustatyti nepageidaujamos reakcijos ir geležies pertekliaus simptomai. Be to, prieš pradėdamas skirti gydymą EXJADE vaikams, kuriems yra kraujo perpylimų nereikalaujanti talasemija ir kuriems yra didelis geležies perteklius, gydytojas turi atsižvelgti į tai, jog ilgalaikio vaistinio preparato vartojimo pasekmės šiems pacientams iki šiol nėra žinomos.

Virškinimo trakto sutrikimai

Deferazirokso vartojusiems pacientams, taip pat vaikams bei paaugliams, buvo registruota opų ir kraujavimo iš viršutinio virškinimo trakto aukšto atvejų. Kai kuriems pacientams stebėta daugybinių opų (žr. 4.8 skyrių). Gauta pranešimų apie virškinimo trakto opų komplikacijas su perforacija. Taip pat pranešta apie mirtį lėmusius kraujavimo iš virškinimo trakto atvejus, ypatingai senyviems pacientams, kurie sirgo piktybine hematologine liga ir (arba) kurių kraujyje buvo mažas trombocitų skaičius. Gydymo EXJADE metu gydytojai ir pacientai turi atidžiai stebėti, ar nepasireikš opų ir kraujavimo iš virškinimo trakto simptomų. Opėjimo ar kraujavimo iš virškinimo trakto atveju EXJADE vartojimą reikia nutraukti ir nedelsiant atlikti papildomus tyrimus ir skirti gydymą. Atsargumo priemonių reikia gydant pacientus, kurie EXJADE vartoja kartu su medžiagomis, kurios gali sąlygoti opų atsiradimą, pvz., NVNU, kortikosteroidais ar geriamaisiais bisfosfonatais, taip pat antikoaguliantų vartojančius pacientus bei tuos, kurių kraujyje trombocitų yra mažiau kaip 50 000/mm3 (50 x 109/l) (žr. 4.5 skyrių).

Odos sutrikimai

Gydymo EXJADE metu gali atsirasti odos išbėrimų. Išbėrimas dažniausiai išnyksta savaime. Jeigu prireikia nutraukti gydymą, išnykus išbėrimui gydymą galima vėl pradėti nuo mažesnės dozės, laipsniškai ją didinant. Sunkiais atvejais gydymą galima pradėti kartu trumpai duodant geriamųjų steroidinių hormonų. Pranešta apie pasireiškusias sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), įskaitant Stevens‑Johnson sindromą (SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir vaistinių preparatų sukeltus odos išbėrimus su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS), kurie gali būti pavojingi gyvybei ar mirtini. Jeigu įtariama bet kuri SONR, EXJADE vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir šio vaistinio preparato daugiau nevartoti. Prieš skiriant vaistinį preparatą, pacientai turi būti informuoti apie sunkius odos reakcijų požymius ir simptomus, bei atidžiai stebimi.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Deferazirokso vartojantiems pacientams stebėta sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų (pvz., anafilaksinės reakcijos ir angioedema), dauguma jų pasireiškė per pirmąjį gydymo mėnesį (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus tokioms reakcijoms reikia nutraukti gydymą EXJADE ir imtis atitinkamų gydymo priemonių. Dėl anafilaksinio šoko rizikos, deferazirokso negalima pakartotinai skirti pacientams, kuriems jau anksčiau buvo pasireiškusi padidėjusio jautrumo reakcija (žr. 4.3 skyrių).

Rega ir klausa

Užregistruota klausos (pablogėjusi klausa) ir regos (lęšiuko drumstis) sutrikimų (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama tirti klausą ir regą (atlikti fundoskopiją) prieš pradedant gydymą ir reguliariai gydymo metu (kas 12 mėnesių). Gydymo metu nustačius sutrikimų rekomenduojama sumažinti dozę ar nutraukti gydymą.

Kraujo sutrikimai

Vaistinį preparatą pateikus į rinką, gauta pranešimų apie leukopeniją, trombocitopenija ar pancitopeniją (ar apie šių citopenijų paūmėjimą) ir anemijos pablogėjimas pacientams, gydytiems deferaziroksu. Daugelis šių pacientų jau anksčiau turėjo hematologinių susirgimų, kurie dažnai buvo susiję su kaulų čiulpų susilpnėjimu. Tačiau būklės pagerėjimas ar pasunkėjimas gali būti neišvengiamas. Pacientams, kuriems išsivystė neaiškios kilmės citopenija, turi būti įvertintas gydymo nutraukimas.

Kita

Tam, kad būtų galima įvertinti paciento atsaką į gydymą, rekomenduojama kas mėnesį nustatyti feritino koncentraciją serume, kad išvengti chelatų perdozavimo rizikos (žr. 4.2 skyrių). Gydymo didelėmis dozėmis metu ir kai feritino koncentracija serume yra artima tikslinio lygio ribai, rekomenduojama sumažinti vaistinio preparato dozę arba atidžiau stebėti inkstų ir kepenų funkciją bei feritino koncentraciją serume. Jeigu feritino koncentracija serume pastoviai mažesnė kaip 500 µg/l (kai yra kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius) arba mažesnė kaip 300 µg/l (kai yra nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai), reikia spręsti, ar nutraukti gydymą.

Kreatinino, feritino ir transaminazių koncentracijos serume tyrimų rezultatus reikia užrašyti ir reguliariai vertinti, kokia yra pokyčių tendencija.

Dviejų klinikinių tyrimų duomenimis, deferaziroksu iki 5 metų laikotarpiu gydytų vaikų augimas ir lytinė branda nesutriko (žr. 4.8 skyrių). Tačiau gydant vaikus, kuriems yra transfuzijų sąlygotas geležies perteklius, profilaktiškai reikia prieš gydymą ir reguliariai (kas 12 mėnesių) matuoti jų kūno masę, ūgį ir stebėti lytinį brendimą.

Žinoma sunkaus geležies pertekliaus komplikacija – širdies funkcijos sutrikimas. Reikia tikrinti ilgai EXJADE gydomų pacientų, kuriems yra sunkus geležies perteklius, širdies funkciją.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato viename paketėlyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

**4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Deferazirokso ir kitų geležį sujungiančių vaistinių preparatų derinio vartojimo saugumas nenustatytas. Todėl jo negalima vartoti kartu su kitais geležį sujungiančiais vaistiniais preparatais (žr. 4.3 skyrių).

Sąveika su maistu

Vartojant EXJADE granulių kartu su maistu, kliniškai svarbių pokyčių deferazirokso farmakokinetikai nenustatyta. Nors vaistinio preparato vartojant su riebiu maistu reikšmingo poveikio deferazirokso farnakokinetikai nebuvo (AUC [absorbcijos apimtis] padidėjo iki 18 %‑19 %; Cmax rodiklis nekito), rekomenduojama, kad deferazirokso granulių reikia vartoti arba nevalgius, arba kartu su lengvu užkandžiu (žr. 5.2 skyrių).

Medžiagos, galinčios mažinti EXJADE sisteminę ekspoziciją

Deferazirokso metabolizmas priklauso nuo UGT (uridindifosfatgliukuronosiltransferazė) fermentų. Tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, deferazirokso (vienkartinę 30 mg/kg kūno svorio disperguojamųjų tablečių dozę) skiriant kartu su stipriu UGT induktoriumi rifampicinu (kartotinėmis 600 mg per parą dozėmis), deferazirokso ekspozicija sumažėjo 44 % (90 % PI: 37 %‑51 %). Todėl EXJADE skiriant kartu su stipriais UGT induktoriais (pvz., rifampicinu, karbamazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu, ritonaviru), gali sumažėti EXJADE veiksmingumas. Vartojant tokį derinį ir nustojus jį vartoti reikia tirti feritino koncentraciją serume ir prireikus koreguoti EXJADE dozę.

Tyrimo, kurio metu buvo nustatomas pakartotinio enterohepatinio ciklo mastas, duomenimis, cholestiraminas reikšmingai sumažino deferazirokso ekspoziciją (žr. 5.2 skyrių).

Sąveika su midazolamu ir kitomis CYP3A4metabolizuojamomis medžiagomis,

Tyrimo metu sveikiems savanoriams, kartu vartojusiems deferazirokso disperguojamųjų tablečių ir midazolamo (CYP3A4 substrato), midazolamo ekspozicija sumažėjo 17 % (90 % PI: 8 %‑26 %). Klinikinėje praktikoje šis poveikis gali būti stipresnis. Todėl, dėl galimo veiksmingumo sumažėjimo, deferaziroksą reikia atsargiai vartoti su CYP3A4 metabolizuojamais junginiais (pvz., ciklosporinu, simvastatinu, hormoniniais kontraceptiniais vaistiniais preparatais, bepridiliu, ergotaminu).

Sąveika su repaglinidu ir kitomis CYP2C8 metabolizuojamomis medžiagomis

Tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriaus deferazirokso (po 30 mg/kg kūno svorio per parą disperguojamųjų tablečių) skiriant kartu su vienkartine 0,5 mg CYP2C8 substrato repaglinido doze, pastarojo AUC ir Cmax padidėjo atitinkamai maždaug 2,3 karto (90 % PI [2,03‑2,63]) ir 1,6 karto (90 % PI [1,42‑1,84]). Kadangi vaistinių preparatų sąveika skiriant didesnę kaip 0,5 mg repaglinido dozę netirta, deferazirokso reikia vengti vartoti kartu su repaglinidu. Jei tokį derinį skirti būtina, reikia atidžiai stebėti pacientų būklę ir gliukozės koncentraciją kraujyje (žr. 4.4 skyrių). Negalima paneigti deferazirokso ir kitų CYP2C8 substratų, pvz., paklitakselio, sąveikos galimybės.

Sąveika su teofilinu ir kitomis CYP1A2 metabolizuojamomis medžiagomis

Tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, deferazirokso kaip CYP1A2 inhibitorių (kartotinę 30 mg/kg kūno svorio per parą disperguojamųjų tablečių dozę) skiriant kartu su CYP1A2 substratu teofilinu (vienkartine 120 mg doze) teofilino ekspozicija AUC padidėjo iki 84 % (90 % PI: 73 %‑95 %). Vienkartinės dozės Cmax įtakos neturėjo, bet ilgai gydant teofilino Cmax gali padidėti. Todėl, nerekomenduojama skirti deferazirokso kartu su teofilinu. Jei deferaziroksas ir teofilinas vartojami kartu, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų sekti teofilino koncentraciją ir sumažinti šio vaistinio preparato dozę. Negalima paneigti deferazirokso ir kitų CYP1A2 substratų sąveikos. Medžiagoms, kurias daugiausiai metabolizuoja CYP1A2 ir kurių terapinis indeksas yra mažas (pvz., klozapinas, tizanidinas) tinka tokios pat rekomendacijos, kaip teofilinui.

Kita informacija

Deferazirokso vartojimas kartu su aliuminio turinčiais antacidiniais vaistiniais preparatais formaliai netirtas. Nors deferazirokso afinitetas aliuminiui yra mažesnis nei geležiai, deferazirokso granulių nerekomenduojama vartoti kartu su aliuminio turinčiais antacidiniais vaistiniais preparatais.

Kartu su deferaziroksu vartojant medžiagų, kurios gali saktinti opų atsiradimą, pvz., NVNU (įskaitant dideles acetilsalicilo rūgšties dozes), kortikosteroidų ar geriamųjų bisfosfonatų, gali didėti toksinio poveikio virškinimo traktui rizika (žr. 4.4 skyrių). Kartu su deferaziroksu skiriant antikoaguliantų, taip pat gali didėti kraujavimo iš virškinimo trakto rizika. Deferazirokso vartojant kartu su šiomis medžiagomis, būtina atidžiai stebėti paciento būklę.

Kartu su deferaziroksu vartojant busulfano, nustatyta padidėjusi busulfano ekspozicija (AUC rodmuo), tačiau šios sąveikos mechanizmas lieka neaiškus. Jei įmanoma, reikėtų ištirti bandomosios busulfano dozės farmakokinetikos rodiklius (AUC, klirenso rodmenis), kad būtų galima koreguoti dozę.

**4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie deferazirokso vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė tam tikrą toksinį poveikį reprodukcijai, kai buvo duodamos patelei toksinės vaistinio preparato dozės (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Dėl atsargumo rekomenduojama EXJADE nevartoti nėštumo metu, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

EXJADE gali sumažinti hormoninių kontraceptikų veikimą (žr. 4.5 skyrių). Vaisingo amžiaus moterims, vartojančioms EXJADE, rekomenduojama taikyti papildomą arba alternatyvius ne hormoninius kontracepcijos metodus.

Žindymas

Gyvūnų tyrimų metu nustatyta, kad didelis kiekis deferazirokso greitai patenka į motinos pieną. Jokio poveikio jaunikliams nepastebėta. Nežinoma, ar deferazirokso patenka į moters pieną. Vartojant EXJADE žindyti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Gyvūnų tyrimuose nepageidaujamo poveikio patinų ar patelių vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

**4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

EXJADE gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientams, kuriems pasireiškia nedažna nepageidaujama reakcija – galvos svaigimas, turi atsargiai vairuoti ar valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

**4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Trumpa saugumo informacija

Klinikinių tyrimų metu suaugusiuosius ir vaikus ilgai gydant deferazirokso disperguojamosiomis tabletėmis, dažniausiai pasireiškė šios reakcijos: virškinimo trakto sutrikimai (dažniausiai pykinimas, vėmimas, viduriavimas ar pilvo skausmas) ir odos išbėrimas – maždaug 7 % pacientų. Viduriavimas dažniau buvo vaikams nuo 2 iki 5 metų bei senyviems pacientams. Šios reakcijos priklauso nuo dozės, dažniausiai yra nesunkios ar vidutinio sunkumo, paprastai laikinos ir dauguma išnyksta tęsiant gydymą.

Klinikinių tyrimų metu, priklausomai nuo dozės, kreatinino koncentracija serume padidėjo maždaug 36 % pacientų, nors daugumai išliko normos ribose. Vidutinis kreatinino klirenso sumažėjimas buvo pastebėtas tiek vaikams, tiek suaugusiems pacientams, kurie sirgo beta talasemija ir kuriems buvo kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius pirmaisiais gydymo metais, tačiau yra įrodymų, kad tai papildomai nesumažėja vėlesniais gydymo metais. Gauta pranešimų apie padidėjusį kepenų transaminazių aktyvumą. Rekomenduojama atlikti inkstų ir kepenų saugumo stebėsenos tyrimus. Klausos (klausos sumažėjimo) ir akių (lęšiuko drumsties) sutrikimai yra nedažni, todėl taip pat rekomenduojama kasmet atlikti tyrimus (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant EXJADE, gauta pranešimų apie sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), įskaitant Stevens‑Johnson sindromą (SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir vaistinių preparatų sukeltus odos išbėrimus su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS) (žr. 4.4 skyrių).

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos

Toliau išvardytų nepageidaujamų reakcijų dažnis suskirstytas pagal tokį susitarimą: labai dažnas (≥ 1/10); dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10); nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100); retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000); labai retas (< 1/10 000); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

**6 lentelė**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai** | | |
|  | Dažnis nežinomas: | Pancitopenija1, trombocitopenija1, anemijos pablogėjimas1, neutropenija1 |
| **Imuninės sistemos sutrikimai** | | |
|  | Dažnis nežinomas: | Padidėjusio jautrumo reakcijos (taip pat anafilaksinės reakcijos bei angioneurozinė edema)1 |
| **Metabolizmo ir mitybos sutrikimai** | | |
|  | Dažnis nežinomas: | Metabolinė acidozė1 |
| Psichikos sutrikimai | | |
|  | Nedažnas: | Nerimas, sutrikęs miegas |
| Nervų sistemos sutrikimai | | |
|  | Dažnas: | Galvos skausmas |
|  | Nedažnas: | Galvos svaigimas |
| Akių sutrikimai | | |
|  | Nedažnas: | Katarakta, makulopatija |
|  | Retas: | Regos nervo uždegimas |
| Ausų ir labirintų sutrikimai | | |
|  | Nedažnas: | Kurtumas |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai | | |
|  | Nedažnas: | Gerklų skausmas |
| Virškinimo trakto sutrikimai | | |
|  | Dažnas: | Viduriavimas, vidurių užkietėjimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, meteorizmas, dispepsija |
|  | Nedažnas: | Kraujavimas iš virškinimo trakto, skrandžio opa (įskaitant daugybines opas), dvylikapirštės žarnos opa, gastritas |
|  | Retas: | Ezofagitas |
|  | Dažnis nežinomas: | Virškinimo trakto perforacija1, ūminis pankreatitas1 |
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai | | |
|  | Dažnas: | Padidėjęs transaminazių aktyvumas |
|  | Nedažnas: | Hepatitas, tulžies pūslės akmenligė |
|  | Dažnis nežinomas: | Kepenų nepakankamumas1, 2 |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | | |
|  | Dažnas: | Išbėrimas, niežulys |
|  | Nedažnas: | Pigmentacijos sutrikimai |
|  | Retas: | Vaistinių preparatų sukelti odos išbėrimai su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS) |
|  | Dažnis nežinomas: | Stevens‑Johnson sindromas1, padidėjusio jautrumo vaskulitas1, dilgėlinė1, daugiaformė eritema1, plikimas1, toksinė epidermio nekrolizė (TEN)1 |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai | | |
|  | Labai dažnas: | Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje |
|  | Dažnas: | Proteinurija |
|  | Nedažnas: | Inkstų kanalėlių sutrikimai2 (įgytas Fankoni sindromas), gliukozurija |
|  | Dažnis nežinomas: | Ūminis inkstų nepakankamumas1, 2, tubulointersticinis nefritas1, inkstų akmenligė1, inkstų kanalėlių nekrozė1 |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | | |
|  | Nedažnas: | Karščiavimas, edema, nuovargis |

1 Nepageidaujamos reakcijos registruotos po vaistinio preparato patiekimo į rinką. Duomenys gauti remiantis spontaniniais pranešimais, todėl ne visada įmanoma tiksliai įvertinti reakcijų dažnį ir galimą priežastinį ryšį su vaistinio preparato vartojimu.

2 Gauta pranešimų apie sunkias formas, kai dėl hiperamoneminės encefalopatijos pasireiškia sąmonės sutrikimų.

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Maždaug 2 % pacientų rasta tulžies akmenų ir susijusių tulžies sistemos sutrikimų. Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas, kaip nepageidaujama vaistinio preparato reakcija, registruotas 2 % pacientų. Nedažnai (0,3 %) transaminazių aktyvumas padidėjo daugiau nei 10 kartų, lyginant su viršutine normos riba, tai galėjo rodyti hepatitą. Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, pacientams, vartojusiems deferazirokso, stebėtas kepenų nepakankamumas, kartais mirtinas (žr. 4.4 skyrių). Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie metabolinės acidozės atvejus. Daugumai šių pacientų buvo inkstų veiklos sutrikimas, inkstų tubulopatija (*Fankoni* sindromas) arba viduriavimas, arba būklė, kai rūgščių‑šarmų pusiausvyros sutrikimas yra žinoma komplikacija (žr. 4.4 skyrių). Buvo pastebėta sunkių ūminio pankreatito atvejų, kurie nebuvo dokumentuoti kaip pagrindinės tulžies pūslės ir latakų būklės. Kaip ir vartojant kitus geležį sujungiančius vaistinius preparatus, nedažnai deferazirokso vartojantiems pacientams susilpnėjo klausa aukšto dažnio garsams ar pasireiškė lęšiuko drumstis (ankstyva katarakta) (žr. 4.4 skyrių).

Kreatinino klirensas, kai yra kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius

Atlikus 2 102 suaugusiųjų ir vaikų, kurie sirgo beta talasemija ir kuriems buvo kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius, vartojusių deferazirokso disperguojamųjų tablečių iki penkerių metų dviejuose atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose ir keturiuose atviruoju būdu atliktuose tyrimuose, duomenų retrospektyvinę metaanalizę, nustatyta, kad per pirmuosius vaistinio preparato vartojimo metus vidutinis kreatinino klirensas suaugusiems pacientams sumažėjo 13,2 % (95 % PI: nuo ‑14,4 % iki ‑12,1 %; n = 935), vaikams – 9,9 % (95 % PI: nuo ‑11,1 % iki ‑8,6 %; n = 1 142). 250 pacientams, kurių būklė buvo stebima iki penkerių metų, vėlesniais metais tolesnio vidutinio kreatinino klirenso mažėjimo nenustatyta.

Klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavusiems pacientams buvo nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai

1 metų trukmės tyrimo metu pacientams, kuriems buvo nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai ir geležies perteklius (vartojusiems 10 mg/kg kūno svorio deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozę per parą), dažniausiai pasireiškusios su tiriamojo vaistinio preparato vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (9,1 %), išbėrimas (9,1 %) ir pykinimas (7,3 %). Gauta pranešimų apie pakitusią kreatinino koncentraciją serume ir pakitusias kreatinino klirenso reikšmes atitinkamai, 5,5 % ir 1,8 % atvejų. Buvo pranešta, kad 1,8 % pacientų kepenų transaminazių aktyvumas padidėjo daugiau kaip 2 kartus, palyginti su pradiniu, ir daugiau kaip 5 kartus viršijo viršutinę normos ribą.

*Vaikų populiacija*

Dviejų klinikinių tyrimų duomenimis, deferaziroksu iki 5 metų laikotarpiu gydytų vaikų augimas ir lytinė branda nesutriko (žr. 4.4 skyrių).

2 iki 5 metų amžiaus vaikams dažniau negu vyresniems pacientams gauta pranešimų apie viduriavimą.

Apie inkstų tubulopatiją daugiausia buvo pranešta vaikams ir paaugliams, kuriems beta talasemija gydyta deferaziroksu. Vaistinį preparatą pateikus į rinką, didelė dalis metabolinės acidozės atvejų pasireiškė vaikams, sergantiems Fankoni sindromu.

Buvo pranešta apie ūminio pankreatito atvejus, ypač vaikų ir paauglių tarpe.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

**4.9 Perdozavimas**

Ankstyvieji ūminio perdozavimo simptomai yra poveikis virškinimui, pvz., pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas ir vėmimas. Gauta pranešimų apie kepenų ir inkstų veiklos sutrikimo atvejus, įskaitant padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą ir kreatinino kiekį kraujyje, kai rodikliai atsistatydavo nutraukus gydymą. Klaidingai paskirta vienkartinė 90 mg/kg kūno svorio dozė sukėlė *Fankoni* sindromą, kuris išnyko po gydymo.

Specifinio priešnuodžio deferaziroksui nėra. Perdozavimui gydyti gali būti taikomos tiek standartinės procedūros, tiek ir atitinkamas simptominis gydymas.

**5. FARMAKOLOGINĖS savybės**

**5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – geležį sujungiantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – V03AC03

Veikimo mechanizmas

Deferaziroksas yra geriamasis chelatus sudarantis vaistinis preparatas, ypač selektyvus geležies (III) jonams. Tai tridentatinis ligandas, jo afinitetas geležiai yra didelis, junginius su ja sudaro santykiu 2:1. Deferaziroksas skatina geležies išsiskyrimą, daugiausia su išmatomis. Deferazirokso afinitetas cinkui ir variui yra mažas, jis nemažina šių metalų koncentracijos serume.

Farmakodinaminis poveikis

Geležies pusiausvyros metabolizmo tyrimo metu talasemija sergantys pacientai, kuriems buvo geležies perteklius, vartojo deferazirokso disperguojamosiomis tabletėmis po 10, 20 ir 40 mg/kg kūno svorio per parą ir vidutiniškai per parą buvo pašalinama atitinkamai 0,119 mg Fe/kg, 0,329 mg Fe/kg ir 0,445 mg Fe/kg.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikiniai veiksmingumo tyrimai buvo atliekami su EXJADE disperguojamosiomis tabletėmis (toliau vadinamas „deferaziroksu“). Lyginant su deferazirokso disperguojamųjų tablečių farmacine forma, deferazirokso plėvele dengtų tablečių dozė yra 34 % mažesnė už deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozę, ją suapvalinus iki panašiausios visos tabletės dozuotės (žr. 5.2 skyrių).

Deferazirokso tyrimai atlikti dalyvaujant 411 suaugusiųjų (≥ 16 metų) ir 292 vaikams (nuo 2 iki < 16 metų), kuriems dėl kraujo perpylimo buvo lėtinis geležies perteklius. 52 vaikai buvo nuo 2 iki 5 metų amžiaus. Kraujo perpylimų reikėjo dėl beta talasemijos, pjautuvinės anemijos ir kitų įgimtų ar įgytų anemijų (mielodisplazijos sindromo [MDS], Diamond‑Blackfan sindromo, aplazinės anemijos ir kitų labai retų anemijų) atveju.

Beta talasemija sergantys suaugusieji ir vaikai, kuriems buvo dažnai perpilama kraujo, vienerius metus vartojo po 20 mg/kg kūno svorio ir 30 mg/kg kūno svorio deferazirokso vaistinio preparato disperguojamosiomis tabletėmis per parą; per tą laiką sumažėjo bendrieji geležies kiekio organizme rodikliai; geležies koncentracija kepenyse sumažėjo atitinkamai vidutiniškai apie ‑0,4 mg Fe/g ir ‑8,9 mg Fe/g kepenų audinio (bioptato sausos masės), o feritino koncentracija serume sumažėjo atitinkamai vidutiniškai apie ‑36 µg/l ir ‑926 µg/l. Gydant tokiomis dozėmis geležies šalinimo ir suvartojimo santykis buvo atitinkamai 1,02 (rodo gryną geležies balansą) ir 1,67 (rodo gryną geležies pašalinimą). Deferaziroksas sukėlė panašų atsaką šalinant geležies perteklių ir kitomis anemijomis sergantiems pacientams. Vienerius metus vartojant po 10 mg/kg kūno svorio disperguojamųjų tablečių per parą, geležies kiekis kepenyse ir feritino koncentracija kraujyje gali išlikti stabili ir susidaryti grynos geležies pusiausvyra, jei kraujo perpilama nedažnai ar atliekamas pakaitinis perpylimas. Kas mėnesį nustatoma feritino koncentracija serume atspindėjo geležies kiekio kepenyse kitimą; tai rodo, kad pagal feritino koncentraciją serume galima spręsti apie gydymo efektyvumą. Yra nedaug klinikinių duomenų (29 pacientų, kurių širdies funkcija pradžioje buvo normali), kai MR tyrimais nustatyta, kad vienerius metus gydant deferazirokso disperguojamosiomis tabletėmis po 10‑30 mg/kg kūno svorio per parą, sumažėjo geležies kiekis širdyje (vidutiniškai MR T2\* padidėjo nuo 18,3 milisekundžių iki 23,0 milisekundžių).

Pagrindinio lyginamojo tyrimo, kuriame dalyvavo 586 beta talasemija sergantys pacientai, kuriems buvo transfuzijų sąlygotas geležies perteklius, pagrindinės visos pacientų populiacijos duomenų analizė parodė, kad deferaziroksas disperguojamosiomis tabletėmis nemažiau efektyvus už deferoksaminą. Šio tyrimo *post hoc* analizė parodė, kad pacientų, kurių geležies koncentracija kepenyse buvo ≥ 7 mg Fe/g sausos masės, vartojusių deferazirokso disperguojamųjų tablečių (20 ir 30 mg/kg kūno svorio) arba deferoksaminą (nuo 35 iki ≥ 50 mg/kg kūno svorio), pogrupyje pasiekti nemažesnio efektyvumo kriterijai. Tačiau pacientų, kurių geležies koncentracija buvo < 7 mg Fe/g sausos masės, vartojusių deferazirokso disperguojamųjų tablečių (5 ir 10 mg/kg kūno svorio) arba deferoksaminą (nuo 20 iki 35 mg/kg kūno svorio), pogrupyje nemažesnio efektyvumo kriterijai nebuvo pasiekti, kadangi neatitiko dviejų metalus sujungiančių vaistinių preparatų dozės. Šis neatitikimas susidarė todėl, kad deferoksaminą vartojusiems pacientams buvo leista ir toliau vartoti tą dozę, kurią jie vartojo iki tyrimo, net ir tada, kai ji buvo didesnė už protokole nurodytąją. Šiame tyrime dalyvavo 56 jaunesni kaip 6 metų pacientai, 28 iš jų vartojo deferazirokso disperguojamųjų tablečių.

Ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad deferaziroksas disperguojamosiomis tabletėmis gali būti toks pat efektyvus kaip ir deferoksaminas, kai dozių santykis yra 2:1 (t. y. deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozės skaitinė reikšmė yra lygi pusei deferoksamino dozės skaitinės reikšmės). Deferazirokso granulių dozių santykis gali būti įvertintas 3:1 (t. y. deferazirokso granulių dozės skaitinė reikšmė yra lygi vienai trečiajai deferoksamino dozės). Tačiau šios dozavimo rekomendacijos nebuvo vertintos perspektyvinių tyrimų metu.

Be kita ko, įvairiomis retomis anemijomis ar pjautuvine anemija sergantiems pacientams, kurių geležies koncentracija kepenyse buvo ≥ 7 mg Fe/g sausos masės, deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozės iki 20 ir 30 mg/kg kūno svorio sumažino geležies koncentraciją kepenyse ir feritino koncentraciją serume panašiai tiek pat, kiek ir beta talasemija sergantiems pacientams.

Placebu kontroliuojamame atsitiktinių imčių klinikiniame tyrime dalyvavo 225 pacientai, kuriems nustatytas MDS (mažos/vidutinės‑1 rizikos) ir kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius. Tyrimo rezultatai rodo, kad deferaziroksas turi teigiamą poveikį išgyvenamumo be įvykių rodmeniui (angl. *event‑free survival, EFS*; t. y. jungtinei vertinamajai baigčiai, apimančiai nemirtinus širdies ar kepenų reiškinius) bei feritino koncentracijai serume. Saugumo pobūdis buvo pastovus, kaip ir ankstesniuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, sergantys MDS.

5 metų trukmės stebėjimo tyrimo metu, 267 vaikams nuo 2 metų iki < 6 metų amžiaus (įtraukimo į tyrimą metu), kurie dėl tranfuzinės hemosiderozės vartojo deferazirokso, Exjade saugumo ir toleravimo pobūdis vaikams nuo 2 metų iki < 6 metų amžiaus, palyginti su bendra suaugusiųjų ir vyresnių vaikų populiacija, kliniškai reikšmingai nesiskyrė, įskaitant 2 ar daugiau kaip 2 kartus iš eilės > 33 % padidėjusią kreatinino koncentraciją serume, kuri viršijo viršutinę normos ribą (3,1 %), ir padidėjusį alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumą, kuris daugiau kaip 5 kartus viršijo viršutinę normos ribą (4,3 %). Gauta pavienių pranešimų apie padidėjusio ALT ir aspartataminotransferazės aktyvumo atvejus, atitinkamai 20,0 % ir 8,3 % iš 145 pacientų, kurie baigė tyrimą.

Tyrimo metu, siekiant įvertinti deferazirokso plėvele dengtų ir disperguojamųjų tablečių saugumą, 173 suaugusieji ir vaikai, kurie sirgo su perpylimu susijusia talasemija ar mielodisplaziniu sindromu, buvo gydomi 24 savaites. Buvo pastebėtas panašus plėvele dengtų ir disperguojamųjų tablečių saugumo pobūdis.

Atviro 1:1 atsitiktinių imčių tyrimo metu, 224 vaikams nuo 2 metų iki < 18 metų amžiaus, kurie sirgo su perpylimu susijusia anemija ir geležies pertekliumi, buvo vertinamas deferasirokso granulių farmacinės formos, lyginat su disperguojamųjų tablečių farmacine forma atitikimas gydymui, veiksmingumas ir saugumas. Dauguma tyrime dalyvavusių pacientų (142, 63,4 %) sirgo didžiąja beta talasemija, 108 (48,2 %) pacientams anksčiau nebuvo taikyta geležies chelatų terapija (ICT) (amžiaus mediana 2 metai, 92,6 % nuo 2 iki < 10 metų) ir 116 (51,8 %) pacientų anksčiau buvo gydyti ICT (amžiaus mediana 7,5 metų, 71,6 % nuo 2 iki < 10 metų), iš kurių 68,1 % anksčiau buvo skirtas deferasiroksas. Pacientų, kurie anksčiau negydyti ICT, po 24 gydymo savaičių atitikties rodiklis buvo atitinkamai 84,26 % ir 86,84 % deferasirokso disperguojamųjų tablečių ir deferasirokso granulių vartojusiųjų grupėje, todėl pirminės analizės metu statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta. Panašiai nepastebėta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp vidutinių serumo feritino (SF) reikšmių pokyčių, lyginant su pradiniais abiejose gydymo grupėse (171,52 μg/l [95 % PI: 517,40, 174,36] disperguojamųjų tablečių [DT] ir 4,84 μg/l [95 % PI: ‑333,58, 343,27] granulių farmacinės formos, skirtumas tarp vidurkių [granulės – DT] 176,36 μg/l [95 % PI: 129,00, 481,72], dvipusė p reikšmė = 0,25). Tyrimo metu nustatyta, kad deferasirokso granulių ir deferasirokso disperguojamųjų tablečių tinkamumas gydymui ir veiksmingumas skirtingais laiko momentais (24 ir 48 savaitės) nesiskyrė. Granulių ir disperguojamųjų tablečių saugumo profilis iš esmės buvo panašus.

Pacientams, kuriems buvo nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai ir geležies perteklius, gydymo deferazirokso disperguojamosiomis tabletėmis poveikis įvertintas atlikus 1 metų trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebu kontroliuojamą tyrimą. Šio tyrimo metu buvo lyginamas dviejų skirtingų deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozavimo režimų (skiriant pradines 5 mg/kg kūno svorio ir 10 mg/kg kūno svorio dozes, po 55 pacientus kiekvienoje grupėje) ir atitinkamo placebo (56 pacientams) veiksmingumas. Į tyrimą buvo įtraukti 145 suaugusieji ir 21 vaikas. Pirminis veiksmingumo rodiklis buvo geležies koncentracijos kepenyse (GKK) rodiklio pokytis po 12 gydymo mėnesių, lyginant su pradinėmis reikšmėmis. Vienas iš antrinių veiksmingumo rodiklių buvo feritino koncentracijos serume pokytis nuo pradinių reikšmių iki ketvirtojo gydymo ketvirčio metu nustatytų reikšmių. Skiriant pradinę 10 mg/kg kūno svorio deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozę, sumažėjo bendrojo geležies kiekio organizme rodikliai. Deferazirokso disperguojamųjų tablečių (pradinę 10 mg/kg kūno svorio dozę) vartojusiems pacientams geležies koncentracija kepenyse vidutiniškai sumažėjo 3,80 mg Fe/g sausos masės, o placebo vartojusiems pacientams šis rodiklis vidutiniškai padidėjo 0,38 mg Fe/g sausos masės (p < 0,001). Deferazirokso disperguojamųjų tablečių (pradinę 10 mg/kg kūno svorio dozę) vartojusiems pacientams feritino koncentracija serume vidutiniškai sumažėjo 222,0 µg/l, o placebo vartojusiems pacientams šis rodiklis vidutiniškai padidėjo 115 µg/l (p < 0,001).

**5.2 Farmakokinetinės savybės**

EXJADE granulės rodo aukštesnį biologinį prieinamumą, lyginant su EXJADE disperguojamosiomis tabletėmis. Pakoregavus stiprumą, granulių farmacinė forma (4x90 mg stiprumo) buvo ekvivalentiška EXJADE disperguojamoms tabletėms (500 mg stiprumo), vertinant vidutinį ploto po koncentracijos plazmoje laiko atžvilgiu kreivės (AUC) rodiklį, nustatytą nevalgius. Cmax rodiklis buvo didesnis 34 % (90 % PI: 27,9 %‑40,3 %); tačiau klinikinės ekspozicijos bei atsako analizė parodė, kad toks padidėjimas nebuvo kliniškai reikšmingas.

Absorbcija

Išgerto deferazirokso (disperguojamosiomis tabletėmis) absorbcijos, kol pasiekiama didžiausia koncentracija plazmoje (tmax), trukmės mediana yra maždaug 1,5‑4 valandos. EXJADE tabletėse esančio deferazirokso (disperguojamosiomis tabletėmis) absoliutus biologinis prieinamumas (AUC) yra maždaug 70 %, palyginti su į veną sušvirkštu vaistiniu preparatu. Absoliutus biologinis prieinamumas granulės nebuvo nustatytas. Biologinis deferazirokso granulių įsisavinimas buvo 52 % didesnis, nei disperguojamųjų tablečių.

Maisto įtakos tyrimo, kurio metu sveikiems savanoriams asmenims buvo skiriama granulių nevalgius arba kartu su nedaug riebalų (riebalai sudarė apytiksliai 30 % kalorijų) ar daug riebalų (riebalai sudarė > 50 % kalorijų) turinčiu maistu, duomenys parodė, kad AUC bei Cmax rodikliai nedaug sumažėjo vaistinio preparato skiriant kartu su nedaug riebalų turinčiu maistu (atitinkamai, 10 % ir 11 %). Vaistinio preparato skiriant su daug riebalų turinčiu maistu, tik AUC rodiklis šiek tiek padidėjo (iki 18 %). Maisto poveikis nebuvo nustatytas, kai granulių buvo vartojama kartu su obuolių tyre arba jogurtu.

Pasiskirstymas

Deferaziroksas gausiai (99 %) jungiasi su plazmos baltymais, beveik vien tik su serumo albuminais, jo pasiskirstymo tūris yra mažas – suaugusiųjų organizme maždaug 14 litrų.

Biotransformacija

Pagrindinis deferazirokso metabolizmo kelias yra gliukuronidinimas, po to jis šalinamas su tulžimi. Žarnyne gliukuronidai tikriausiai suyra ir vėl vyksta vaistinio preparato absorbcija (enterohepatinė apykaita): tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, po vienkartinės deferazirokso dozės vartojimo paskyrus kolestiramino, deferazirokso ekspozicija (AUC) sumažėjo 45 %.

Daugiausia deferazirokso gliukuronidinime dalyvauja UGT1A1, mažiau – UGT1A3. Žmogaus organizme CYP450 katalizuojamas (oksidacinis) deferazirokso metabolizmas sudaro nedidelę dalį (apie 8 %). Hidroksišlapalas *in vitro* neslopino deferazirokso metabolizmo.

Eliminacija

Deferaziroksas ir jo metabolitai daugiausiai šalinami su išmatomis (84 % dozės). Per inkstus šalinama nedaug deferazirokso ir jo metabolitų (8 % dozės). Pusinis eliminacijos periodas (t1/2) svyruoja nuo 8 iki 16 valandų. Deferazirokso šalinime su tulžimi dalyvauja pernešėjai MRP2 ir MXR (BCRP).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Deferazirokso Cmax ir AUC0-24h didėja maždaug proporcingai dozei, kai koncentracija yra pusiausvyrinė. Vartojant kartotines dozes, vaistinio preparato kumuliacijos faktorius buvo nuo 1,3 iki 2,3.

Pacientų grupės

*Vaikai*

Po vienkartinių ar kartotinių dozių paauglių (nuo 12 iki ≤ 17 metų) ir vaikų (nuo 2 iki < 12 metų) bendra deferazirokso koncentracija buvo mažesnė nei suaugusiųjų pacientų. Jaunesnių nei 6 metų vaikų organizme koncentracija buvo apie 50 % mažesnė nei suaugusiųjų. Kadangi dozė yra individualiai koreguojama atsižvelgiant į atsaką, nepanašu, kad tai galėtų būti reikšminga klinikai.

*Lytis*

Moterų deferazirokso menamasis klirensas yra šiek tiek mažesnis (17,5 %) nei vyrų. Kadangi dozė yra individualiai koreguojama atsižvelgiant į atsaką, nepanašu, kad tai galėtų būti reikšminga klinikai.

*Senyvi pacientai*

Senyvų pacientų (65 metų ar vyresnių) deferazirokso farmakokinetika netirta.

*Inkstų ar kepenų pažeidimas*

Pacientų, kuriems yra inkstų pažeidimas, deferazirokso farmakokinetika netirta. Deferazirokso farmakokinetika nepakito, kai kepenų transaminazių aktyvumas buvo iki 5 kartų didesnis už viršutinę normos ribą.

Klinikinio tyrimo metu skiriant vienkartines 20 mg/kg kūno svorio deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozes, vidutinė vaistinio preparato ekspozicija pacientams, kuriems buvo nesunkus kepenų veiklos sutrikimas (Child‑Pugh A klasės), padidėjo 16 %, o asmenims, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas (Child‑Pugh B klasės), – 76 %, lyginant su ekspozicija asmenims, kurių kepenų veikla buvo normali. Asmenims, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, deferazirokso vidutinis Cmax rodiklis padidėjo 22 %. Vienam tiriamajam asmeniui, kuriam buvo sunkus kepenų veiklos sutrikimas (Child‑Pugh C klasės), vaistinio preparato ekspozicija padidėjo 2,8 karto (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

**5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ar galimo kancegoriškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Pagrindiniai nustatyti reiškiniai buvo toksinis poveikis inkstams ir lęšiuko drumstis (katarakta). Panašūs reiškiniai nustatyti ir gyvūnų naujagimiams, ir jaunikliams. Manoma, kad toksinis poveikis inkstams pasireiškė todėl, kad iš gyvūnų, kuriems prieš tai nebuvo geležies pertekliaus, organizmo buvo pašalinta geležis.

Genotoksiškumo tyrimai *in vitro* buvo neigiami (Ames testas, chromosomų aberacijos testas), nors žiurkėms, kurioms nebuvo geležies pertekliaus, vartojamas mirtinomis dozėmis deferaziroksas *in vivo* skatino mikrobranduolių susidarymą kaulų čiulpų, bet ne kepenų ląstelėse. Žiurkėms, kurioms buvo geležies perteklius, tokių reiškinių nepastebėta. 2 metų tyrimo metu, kai deferazirokso buvo duodama žiurkėms, ir 6 mėnesių tyrimo metu, kai jo buvo duodama transgeninėms p53+/‑ heterozigotinėms pelėms, vaistinis preparatas kancerogeninio poveikio nesukėlė.

Galimas toksinis poveikis reprodukcijai buvo tiriamas žiurkėms ir triušiams. Deferaziroksas nebuvo teratogeniškas, bet didino skeleto vystymosi sutrikimų ir negyvų jauniklių dažnį, kai žiurkių patelėms, kurioms nebuvo geležies pertekliaus, buvo duodamos didelės, sunkių toksinių reiškinių sukeliančios dozės. Kitų poveikių vaisingumui ar reprodukcijai deferaziroksas nesukėlė.

**6. farmacinė informacija**

**6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Mikrokristalinė celiuliozė

Krospovidonas

Povidonas

Magnio stearatas

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Poloksameras

**6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

**6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

**6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

**6.5 Talpyklės pobūdis ir jos** **turinys**

Polietileno tereftalato (PET)/Aliuminio folijos/polietileno (PE) paketėliai.

Vienetinėje pakuotėje yra 30 paketėlių.

**6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

**7. REGISTRUOTOJAS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EXJADE 90 mg granulės

EU/1/06/356/020

EXJADE 180 mg granulės

EU/1/06/356/021

EXJADE 360 mg granulės

EU/1/06/356/022

**9. rEGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO data**

Registravimo data 2006 m. rugpjūčio 28 d.

Paskutinio perregistravimo data 2016 m. balandžio 18 d.

**10. teksto peržiūros data**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

**II PRIEDAS**

**A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

EXJADE 90 mg, 180 mg ir 360 mg plėvele dengtos tabletės

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Vokietija

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764

08013 Barcelona

Ispanija

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.

Str. Livezeni nr. 7A

540472 Targu Mures

Rumunija

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Vokietija

EXJADE 90 mg, 180 mg ir 360 mg granulės paketėlyje

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764

08013 Barcelona

Ispanija

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Vokietija

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

* **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

* **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

* pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
* kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
* **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš tiekiant EXJADE į rinką kiekvienoje šalyje narėje registruotojas turi suderinti su nacionaline kompetentinga institucija mokomosios programos turinį ir formą, įskaitant platinimo būdus ir kitus programos aspektus.

Mokomoji programa yra skirta informuoti gydytojus ir pacientus siekiant sumažinti riziką:

* Dozavimo ir biologinės stebėsenos neatitikimo
* Medicininių klaidų, keičiant EXJADE plėvele dengtų tablečių ar granulių skyrimą į generinius deferasirokso disperguojamųjų tablečių vaistinius preparatus

Medicininių klaidų rizika kyla pakeitus EXJADE plėvele dengtų tablečių ar granulių vartojimą į generines deferasirokso disperguojamųjų tablečių farmacines formas, kurias siūlo skirtingi rinkodaros teisės turėtojai, ir atitinkamai atsižvelgiant į šių farmacinių formų vertinimą nacionaliniu lygmeniu. Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienos šalies narės, į kurios rinką yra tiekiamas EXJADE, visi gydytojai ir pacientai, galintys išrašyti, skirti ir vartoti EXJADE, bus aprūpinti mokomąja pakuote, skirta esančioms farmacinėms formoms (pvz., EXJADE plėvele dengtoms tabletėms ir EXJADE granulėms), visų indikacijų:

* Gydytojo mokomąja medžiaga
* Paciento informavimo rinkiniu

Papildomi periodiniai atnaujinimai turėtų būti atliekami pirmiausia po reikšmingų saugumo pakeitimų, susijusių su vaistinio preparato informacija, dėl kurių reikėtų atnaujinti ir mokomąsias medžiagas.

Registruotojas turi naudoti skirtingas išorines dėžutes, lizdines plokšteles ir tabletes farmacinėms formoms (plėvele dengtoms tabletėms ir granulėms).

Mokomojoje medžiagoje gydytojui apie EXJADE turi būti nurodyta:

* Preparato charakteristikų santrauka
* Gydytojų vadovas (kuriame taip pat yra vaistinių preparatų skiriančio gydytojo kontrolinis sąrašas)

Atsižvelgiant į deferasirokso formuluočių vertinimą nacionaliniu lygiu, **gydytojų vadove** turi būti nurodyta:

* ES turimų deferazirokso formuluočių aprašymas (EXJADE plėvele dengtų tablečių ir granulių)
  + Skirtingas dozavimo režimas
  + Skirtingos vartojimo sąlygos
* EXJADE plėvele dengtų tablečių ar granulių ir EXJADE disperguojamųjų tablečių dozių perskaičiavimo lentelė, kaip nuoroda keičiant EXJADE plėvele dengtas tabletes ar granules į generines deferasirokso disperguojamųjų tablečių formuluotes.
* Rekomenduojamos dozės ir taisyklės pradedant gydymą
* Būtinybė tirti feritino koncentraciją serume kas mėnesį
* Kad deferazirokso vartojimas kai kuriems pacientams didina kreatinino koncentraciją serume
  + Būtinybė tirti kreatinino koncentraciją serume
    - Du kartus prieš pradedant gydymą
    - Pirmąjį mėnesį nuo gydymo pradžios ar koregavus gydymą – kartą per savaitę
    - Vėliau – kas mėnesį
  + Būtinybė sumažinti dozę 7 mg/kg kūno svorio, jei kreatinino koncentracija serume padidėja:
    - Suaugusiesiems: > 33 % virš pradinės vertės, o kreatinino klirensas – žemiau apatinės normos ribos (90 ml/min)
    - Vaikams: arba > už viršutinę normos ribą, arba kreatinino klirensas sumažėja žemiau apatinės normos ribos dviejų iš eilės vizitų metu.
  + Būtinybė nutraukti gydymą, jei sumažinus dozę kreatinino koncentracija serume yra padidėjusi:
    - Suaugusiesiems ir vaikams: išlieka > 33 % didesnė už pradinę vertę arba kreatinino klirensas mažesnis už apatinę normos ribą (90 ml/min)
  + Būtinybė spręsti, ar atlikti inkstų biopsiją:
    - Jei kreatinino koncentracija serume padidėjusi ir jei nustatyta kitų sutrikimų (pvz.: proteinurija, Fankoni sindromo požymiai ir kt.).
* Kreatinino klirenso nustatymo svarba
* Trumpa informacija apie kreatinino klirenso apskaičiavimo būdus
* Kad EXJADE gydomiems pacientams gali padidėti transaminazių aktyvumas serume
  + Būtinybė tirti kepenų funkciją prieš pradedant gydymą, vėliau – kas mėnesį ar dažniau, jei tai reikalinga
  + Vaistinio preparato neskirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas
  + Būtinybė nutraukti gydymą, jei kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas išlieka ar progresuoja.
* Būtinybė kartą per metus tirti klausą ir regą
* Būtinybė pildyti lentelę, kurioje aiškiai nurodomos prieš pradedant gydymą buvusi kreatinino koncentracija serume, kreatinino klirensas, proteinurija, kepenų fermentų aktyvumas, feritino koncentracija, pavyzdžiui:

|  |  |
| --- | --- |
| Prieš pradedant gydymą |  |
| Kreatinino koncentracija serume, data X | 1 vertė |
| Kreatinino koncentracija serume, data Y | 2 vertė |

X ir Y – tai dienos (turi būti nurodytos), kada prieš pradedant gydymą reikia atlikti tyrimus.

* Įspėjimas dėl chelatų perdozavimo rizikos ir būtinybė atidžiai stebėti feritino koncentracijos serume rodiklius, inkstų bei kepenų funkciją.
* Taisyklės, kaip koreguoti dozę ir nutraukti gydymą, kai pasiekiami feritino koncentracijos serume ir +/- tiksliniai geležies koncentracijos kepenyse rodikliai.
* Rekomendacijos dėl pacientų, kuriems yra nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai, gydymo:
  + Informacija, kad šiems pacientams siūloma skirti tik vieną gydymo kursą
  + Įspėjimas, kad vaikams būtina atidžiau stebėti geležies koncentraciją kepenyse ir feritino koncentraciją serume
  + Įspėjimas, kad šiuo metu nėra žinomos ilgalaikio vartojimo vaikams saugumo pasekmės

**Paciento informavimo rinkinyje** turi būti:

* Pakuotės lapelis
* Paciento vadovas

Paciento vadove turi būti šie pagrindiniai aspektai:

* + Informacija apie būtinybę reguliariai stebėti kreatinino koncentraciją serume, kreatinino klirensą, proteinuriją, kepenų fermentų aktyvumą ir feritino koncentraciją, taip pat turi būti nurodyta, kada tai atlikti
  + Informacija apie tai, kad reikšmingo inkstų sutrikimo atveju gali tekti atlikti inkstų biopsiją
  + Informacija apie tai, kad yra kelios per burną vartojamo vaistinio preparato farmacinės formos (pvz., plėvele dengtos tabletės, granulės ir generinės deferasirokso disperguojamųjų tablečių farmacinės formos), bei apie svarbiausius šių farmacinių formų skirtumus (t. y., skirtingą dozavimo režimą, skirtingas vartojimo sąlygas, ypatingai atsižvelgiant į maistą).
* **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

|  |  |
| --- | --- |
| **Aprašymas** | **Terminas** |
| Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): siekiant įvertinti ilgalaikę deferazirokso disperguojamųjų ir plėvele dengtų tablečių ekspoziciją ir saugumą, registruotojas vadovaudamasis su *CHMP* suderintu tyrimo protokolu turi atlikti kohortinį stebėjimo tyrimą vyresniems kaip 10 metų vaikams, kurie serga kraujo perpylimų nereikalaujančia talasemija ir kuriems negalima vartoti deferoksamino arba šis vaistinis preparatas nesukelia pakankamo poveikio. Klinikinio tyrimo ataskaita turėtų būti pateikta iki | 2025 m. liepos mėn. |

**III PRIEDAS**

**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

**A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**KARTONINĖ DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Exjade 90 mg plėvele dengtos tabletės

*deferasiroxum*

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg deferazirokso.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės

30 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO** **(jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/06/356/011 30 plėvele dengtų tablečių

EU/1/06/356/012 90 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Exjade 90 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**išorinė kartono dėžutė SUDĖTinei pakuotei (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Exjade 90 mg plėvele dengtos tabletės

*deferasiroxum*

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg deferazirokso.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės

Sudėtinė pakuotė: 300 (10 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/06/356/013 300 (10 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Exjade 90 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**ĮDĖKLO dėžutė SUDĖTINEI pakuotei (BE MĖLYNOJO LANGELIO)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Exjade 90 mg plėvele dengtos tabletės

*deferasiroxum*

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg deferazirokso.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės

30 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis. Negali būti parduodami atskirai.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/06/356/013 300 (10 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Exjade 90 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI informacija ant LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. Vaistinio preparato pavadinimas**

Exjade 90 mg plėvele dengtos tabletės

*deferasiroxum*

**2. rEGISTRUOTOJO pavadinimas**

Novartis Europharm Limited

**3. tinkamumo laikas**

EXP

**4. serijos numeris**

Lot

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**KARTONINĖ DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Exjade 180 mg plėvele dengtos tabletės

*deferasiroxum*

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 180 mg deferazirokso.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės

30 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO** **(jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/06/356/014 30 plėvele dengtų tablečių

EU/1/06/356/015 90 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Exjade 180 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**išorinė kartono dėžutė SUDĖTinei pakuotei (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Exjade 180 mg plėvele dengtos tabletės

*deferasiroxum*

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 180 mg deferazirokso.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės

Sudėtinė pakuotė: 300 (10 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/06/356/016 300 (10 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Exjade 180 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**Įdėklo dėžutė SUDĖTINEI pakuotei (BE MĖLYNOJO LANGELIO)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Exjade 180 mg plėvele dengtos tabletės

*deferasiroxum*

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 180 mg deferazirokso.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės

30 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis. Negali būti parduodami atskirai.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/06/356/016 300 (10 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Exjade 180 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI informacija ant LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. Vaistinio preparato pavadinimas**

Exjade 180 mg plėvele dengtos tabletės

*deferasiroxum*

**2. rEGISTRUOTOJO pavadinimas**

Novartis Europharm Limited

**3. tinkamumo laikas**

EXP

**4. serijos numeris**

Lot

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**KARTONINĖ DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Exjade 360 mg plėvele dengtos tabletės

*deferasiroxum*

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 360 mg deferazirokso.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės

30 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO** **(jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/06/356/017 30 plėvele dengtų tablečių

EU/1/06/356/018 90 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Exjade 360 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**išorinė kartono dėžutė SUDĖTinei pakuotei (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Exjade 360 mg plėvele dengtos tabletės

*deferasiroxum*

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 360 mg deferazirokso.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės

Sudėtinė pakuotė: 300 (10 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/06/356/019 300 (10 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Exjade 360 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**Įdėklo dėžutė SUDĖTINEI pakuotei (BE MĖLYNOJO LANGELIO)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Exjade 360 mg plėvele dengtos tabletės

*deferasiroxum*

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 360 mg deferazirokso.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės

30 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis. Negali būti parduodami atskirai.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/06/356/019 300 (10 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Exjade 360 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI informacija ant LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. Vaistinio preparato pavadinimas**

Exjade 360 mg plėvele dengtos tabletės

*deferasiroxum*

**2. rEGISTRUOTOJO pavadinimas**

Novartis Europharm Limited

**3. tinkamumo laikas**

EXP

**4. serijos numeris**

Lot

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**KARTONINĖ DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Exjade 90 mg granulės paketėlyje

*deferasiroxum*

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename paketėlyje yra 90 mg deferazirokso.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Granulės paketėlyje

30 paketėlių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO** **(jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/06/356/020 30 paketėlių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Exjade 90 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**MINIMALI informacija ant MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**PAKETĖLIAI**

**1. Vaistinio preparato pavadinimas IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Exjade 90 mg granulės

*deferasiroxum*

Vartoti per burną

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. tinkamumo laikas**

EXP

**4. serijos numeris**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

162 mg

**6. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**KARTONINĖ DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Exjade 180 mg granulės paketėlyje

*deferasiroxum*

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename paketėlyje yra 180 mg deferazirokso.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Granulės paketėlyje

30 paketėlių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO** **(jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/06/356/021 30 paketėlių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Exjade 180 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**MINIMALI informacija ant MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**PAKETĖLIAI**

**1. Vaistinio preparato pavadinimas IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Exjade 180 mg granulės

*deferasiroxum*

Vartoti per burną

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. tinkamumo laikas**

EXP

**4. serijos numeris**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

324 mg

**6. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**KARTONINĖ DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Exjade 360 mg granulės paketėlyje

*deferasiroxum*

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename paketėlyje yra 360 mg deferazirokso.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Granulės paketėlyje

30 paketėlių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO** **(jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/06/356/022 30 paketėlių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Exjade 360 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**MINIMALI informacija ant MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**PAKETĖLIAI**

**1. Vaistinio preparato pavadinimas IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Exjade 360 mg granulės

*deferasiroxum*

Vartoti per burną

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. tinkamumo laikas**

EXP

**4. serijos numeris**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

648 mg

**6. KITA**

**B. PAKUOTĖS LAPELIS**

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**EXJADE 90 mg plėvele dengtos tabletės**

**EXJADE 180 mg plėvele dengtos tabletės**

**EXJADE 360 mg plėvele dengtos tabletės**

deferaziroksas (*deferasiroxum*)

C:\Users\horemansk\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Word\BT_1000x858px.pngVykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacja.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.

- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

1. Šis vaistas skirtas tik Jums arba Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
2. Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra EXJADE ir kam jis vartojamas

2. Kas žinotina prieš vartojant EXJADE

3. Kaip vartoti EXJADE

4. Galimas šalutinis poveikis

5. Kaip laikyti EXJADE

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**1. Kas yra EXJADE ir kam jis vartojamas**

**Kas yra EXJADE**

EXJADE veiklioji medžiaga yra deferaziroksas. Tai geležį sujungiantisvaistas, skirtas susikaupusiam per dideliam kiekiui geležies šalinti iš organizmo (tai vadinama geležies pertekliumi). EXJADE suriša ir likviduoja perteklinę geležį, kuri vėliau pašalinma daugiausia su išmatomis.

**Kam EXJADE vartojamas**

Kartotinių kraujo perpylimų gali reikėti pacientams, sergantiems kai kuriomis anemijomis (pvz., talasemija, pjautuvine anemija arba mielodisplazijos sindromu (MDS)). Tačiau kartotinai perpilant kraują gali susidaryti geležies perteklius. Taip atsitinka todėl, kad kraujyje yra geležies, o Jūsų organizmas natūraliai negali pašalinti kraujo perpylimų metu susidariusio geležies pertekliaus. Pacientams, kuriems yra nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai, ilgainiui taip pat gali susidaryti geležies perteklius, daugiausia todėl, kad dėl sumažėjusio kraujo ląstelių kiekio didėja su maistu vartojamos geležies absorbcija. Laikui bėgant, geležies perteklius gali pažeisti svarbius organus, pavyzdžiui, kepenis ar širdį. *Geležį sujungiantys* vaistai vartojami geležies pertekliui pašalinti ir sumažinti organų pažeidimo pavojų.

EXJADE skiriama 6 metų ir vyresnių pacientų, sergančių didžiąja beta talasemija, dažnų kraujo perpylimų sąlygoto lėtinio geležies pertekliaus gydymui.

EXJADE taip pat skiriama lėtinio geležies pertekliaus gydymui tada, kai negalima vartoti deferoksamino arba kai šis vaistas nepakankamai veikia didžiąja beta talasemija sergantiems pacientams, kuriems geležies perteklių sąlygojo nedažni kraujo perpylimai, pacientams, kurie serga kitomis anemijomis, ir vaikams nuo 2 iki 5 metų.

EXJADE taip pat skiriama geležies pertekliaus gydymui 10 metų ir vyresniems pacientams, kuriems nustatyti talasemijos sindromai, tačiau nereikia atlikti kraujo perpylimų, ir kuriems negalima vartoti deferoksamino arba šis vaistas nesukelia pakankamo poveikio.

**2. Kas žinotina prieš vartojant EXJADE**

**EXJADE vartoti draudžiama**

- jeigu yra alergija deferaziroksui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu taip yra Jums, **pasakykite apie tai gydytojui prieš pradėdami vartoti EXJADE**. Jeigu manote, kad Jums gali būti alergija, pasitarkite su gydytoju;

1. jeigu sergate vidutinio sunkumo ar sunkia inkstų liga;
2. jeigu šiuo metu vartojate kokį kitą geležį sujungiantį vaistą.

**EXJADE vartoti nerekomenduojama**

1. jeigu sergate pažengusios stadijos mielodisplaziniu sindromu (MDS; kurio metu sumažėja kaulų čiulpų gaminamų kraujo ląstelių skaičius) arba pažengusiu vėžiu.

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti EXJADE:

1. jeigu yra inkstų arba kepenų sutrikimų;
2. jeigu dėl geležies pertekliaus sutrikusi širdies veikla;

- jeigu pastebite, kad ryškiai sumažėjo šlapimo išsiskyrimas (inkstų sutrikimo simptomas);

- jeigu atsiranda sunkus išbėrimas ar prasideda dusulys ir galvos svaigimas, ar atsiranda patinimų, daugiausiai veido ir gerklės (sunkios alerginės reakcijos simptomai, taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);

- jeigu pasireiškė bet kuris iš šių simptomų: išbėrimas, raudona oda, susidaro pūslės ant lūpų, akių ar burnos gleivinės, lupasi oda, aukšta temperatūra, į gripą panašūs simptomai, padidėję limfmazgiai karščiavimas (sunkios odos reakcijos požymiai, taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);

- jeigu kartu pasireiškia mieguistumas, viršutinės dešiniosios pilvo dalies skausmas, oda ar akys pasidaro geltonos ar geltonesnės, o šlapimas - tamsus (kepenų sutrikimo simptomai);

- jeigu pasunkėja mąstymas, informacijos įsiminimas ar sprendimų priėmimas, sumažėja budrumas, sutrinka sąmonė arba labai padidėja mieguistumas nei pasireiškia energijos stoka (padidėjusio amoniako kiekio kraujyje požymiai, kurie gali būti susiję su kepenų ar inkstų veiklos sutrikimais, taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);

- jeigu vemiate krauju ir (arba) išmatos yra juodos;

- jeigu dažnai skauda pilvą, ypač po valgio ar išgėrus EXJADE;

- jeigu dažnai graužia rėmuo;

- jeigu Jūsų kraujo tyrime nustatomas mažas trombocitų arba baltųjų kraujo ląstelių skaičius;

- jeigu neryškiai matote;

- jeigu viduriuojate arba vemiate.

Jeigu kuris nors iš šių punktų tinka Jums, nedelsdami pasakykite gydytojui.

**Gydymo** **EXJADE veiksmingumo stebėjimas**

Gydymo metu reguliariai tirs Jūsų kraują ir šlapimą. Norint įvertinti, ar EXJADE veiksmingas, bus nustatomas geležies kiekis organizme (*feritino* koncentracija kraujyje). Taip pat tyrimai bus atliekami inkstų funkcijai (kreatinino koncentracija kraujyje, baltymo kiekis šlapime) ir kepenų funkcijai (transaminazių aktyvumas kraujyje) stebėti. Gydytojas gali Jums paskirti atlikti inkstų biopsiją, jei jis/ji įtaria žymų inkstų pažeidimą. Jums taip pat gali būti atliekamas MRT (magnetinio rezonanso tyrimas) geležies kiekiui Jūsų kepenyse nustatyti. Gydytojas į tyrimų rezultatus atsižvelgs parinkdamas Jums tinkamiausią EXJADE dozę, taip pat nuspręsdamas, kada Jums reikėtų nutraukti EXJADE vartojimą.

Gydymo metu profilaktiškai kartą per metus bus tikrinama Jūsų rega ir klausa.

**Kiti vaistai ir EXJADE**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu:

* kitos geležį surišančios medžiagos, kuriios negali būti vartojamos kartu su EXJADE;
* antacidiniai vaistai (vaistai naudojami rėmeniui gydyti), kurių sudėtyje yra aliuminio, ir kurių turi būti nevartojama tuo pačiu paros metu, kaip EXJADE;

- ciklosporinas (vartojamas persodinto organo atmetimui išvengti arba kitiems sutrikimams, pvz., reumatoidiniam artritui ar atopiniam dermatitui, gydyti);

- simvastatinas (vartojamas cholesterolio koncentracijai mažinti);

- tam tikri skausmą malšinantys vaistai ar vaistai nuo uždegimo (pvz., aspirinas, ibuprofenas, kortikosteroidai);

- geriamieji bisfosfonatai (vartojami osteoporozei gydyti);

- antikoaguliantai (vartojami kraujo krešulių profilaktikai ar gydymui);

- hormoniniai kontraceptiniai vaistai (nėštumui išvengti);

- bepridilis, ergotaminas (vartojamas širdies problemoms ir migrenai gydyti);

- repaglinidas (vartojamas diabetui gydyti);

- rifampicinas (vartojamas tuberkuliozei gydyti);

- fenitoinas, fenobarbitalis, karbamazepinas (vartojami epilepsijai gydyti);

- ritonaviras (vartojamas ŽIV infekcijai gydyti);

- paklitakselis (vartojamas vėžiui gydyti);

- teofilinas (vartojamas kvėpavimo ligoms, tokioms kaip astma, gydyti);

- klozapinas (vartojamas psichikos ligoms, tokioms kaip šizofrenija, gydyti);

- tizanidinas (vartojamas raumenų atpalaidavimui);

- cholestiraminas (vartojamas cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);

- busulfanas (vartojamas prieš atliekant kaulų čiulpų transplantaciją, siekiant sunaikinti paciento kaulų čiulpus);

* midazolamas (vartojamas nerimui ir (arba) miego sutrikimui palengvinti).

Gali būti reikalingi papildomi tyrimai kai kurių iš šių vaistų kiekio kraujyje sekimui.

**Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)**

65 metų ir vyresni pacientai gali vartoti tokias pačias EXJADE dozes kaip ir kiti suaugusieji. Senyviems pacientams, lyginant su jaunesniais, gali pasireikšti daugiau šalutinių reiškinių (ypatingai viduriavimo atvejų). Šiuos pacientus gydytojas turi atidžiai stebėti dėl šalutinių reiškinių, dėl kurių gali prireikti koreguoti vaisto dozę.

**Vaikams ir paaugliams**

EXJADE gali vartoti vaikai ir paaugliai ir 2 metų ir vyresni, kuriems reguliariai perpilamas kraujas, taip pat vaikai ir paaugliai ir 10 metų bei vyresni, kuriems kraujas perpilamas nereguliariai. Vaikui augant gydytojas koreguos vaisto dozę.

EXJADE nerekomenduojama vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams.

**Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėščiosioms EXJADE nerekomenduojama vartoti, išskyrus būtinus atvejus.

Jei šiuo metu vartojate hormoninių kontraceptikų nėštumui išvengti, Jums reikia taikyti papildomą arba kitokį kontracepcijos metodą (pvz., prezervatyvą), nes EXJADE gali sumažinti hormoninių kontraceptikų efektyvumą.

Gydymo EXJADE metu nerekomenduojama žindyti.

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jeigu išgėrus EXJADE Jums svaigsta galva, nevairuokite ir nevaldykite įrenginių ir mechanizmų, kol vėl nesijausite normaliai.

**EXJADE sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

**3. Kaip vartoti EXJADE**

Gydymą EXJADE prižiūrės gydytojas, kuris turi kraujo perpylimų sukelto geležies pertekliaus gydymo patirties.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

**Kiek** **EXJADE vartoti**

EXJADE dozė priklauso nuo pacientų kūno svorio. Gydytojas apskaičiuos, kokios dozės Jums reikia, ir pasakys, kiek tablečių gerti kiekvieną dieną.

* Įprastinė EXJADE plėvele dengtų tablečių paros dozė gydymo pradžioje pacientams, kuriems reguliariai perpilamas kraujas, yra 14 mg kilogramui kūno svorio. Gydytojas, atsižvelgdamas į individualius Jūsų gydymo poreikius, gali rekomenduoti didesnę arba mažesnę pradinę dozę.
* Įprastinė EXJADE plėvele dengtų tablečių paros dozė gydymo pradžioje pacientams, kuriems kraujas perpilamas nereguliariai, yra 7 mg kilogramui kūno svorio.
* Atsižvelgdamas į gautą atsaką į gydymą, gydytojas vėliau gali koreguoti dozę, ją padidindamas ar sumažindamas.
* Didžiausia rekomenduojama EXJADE plėvele dengtų tablečių paros dozė yra:
* pacientams, kuriems reguliariai perpilamas kraujas, yra 28 mg kilogramui kūno svorio,
* suaugusiems pacientams, kuriems kraujas perpilamas nereguliariai, – 14 mg kilogramui kūno svorio,
* vaikams ir paaugliams, kuriems kraujas perpilamas nereguliariai, – 7 mg kilogramui kūno svorio.

Kai kuriose šalyse deferasiroksas gali būti tiekiamas kitų gamintojų disperguojamųjų tablečių farmacine forma. Jei keičiate tokias disperguojamąsias tabletes į EXJADE plėvele dengtas tabletes, Jūsų vartojama vaisto dozė pasikeis. Gydytojas apskaičiuos Jums reikalingą dozę ir nurodys, kiek plėvele dengtų tablečių vartoti kiekvieną dieną.

**Kada vartoti EXJADE**

* Gerkite EXJADE kartą per parą, kasdien, visada maždaug tuo pačiu dienos metu, užsigerdami trupučiu vandens.
* EXJADE plėvele dengtas tabletes gerkite arba nevalgę, arba lengvo užkandžio metu.

Jeigu EXJADE visada gersite tuo pačiu dienos metu, taip pat bus lengviau atsiminti, kada reikia išgerti vaistų.

Pacientams, kurie negali nuryti visų tablečių, EXJADE plėvele dengtos tabletės gali būti susmulkintos ir vartojamos suberiant visą dozę į minkštą maistą, pvz. jogurtą ar obuolių tyrę (trintus obuolius). Dozė turi būti suvartojama nedelsiant ir visa. Nelaikykite jų vėlesniam vartojimui.

**Kiek laiko vartoti EXJADE**

**Gerkite EXJADE kasdien tiek laiko, kiek nurodys gydytojas.** Tai ilgas gydymas, kuris gali trukti kelis mėnesius ar metus. Gydytojas reguliariai tikrins Jūsų būklę, kad įsitikintų, jog vaistas sukelia norimą poveikį (taip pat žr. 2 skyrių: „Gydymo EXJADE veiksmingumo stebėjimas”).

Jeigu iškilo klausimų dėl EXJADE vartojimo trukmės, pasitarkite su gydytoju.

**Ką daryti pavartojus per didelę EXJADE dozę?**

Jeigu išgėrėte per daug EXJADE ar kas nors netyčia išgėrė Jūsų vaisto, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vykite į ligoninę. Parodykite gydytojui tablečių pakuotę. Gali prireikti skubios medicininės pagalbos. Gali pasireikšti šalutiniai poveikiai, tokie kaip pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas ir vėmimas bei inkstų ar kepenų sutrikimai, kurie gali būti sunkūs.

**Pamiršus pavartoti EXJADE**

Jeigu pamiršote išgerti dozę, išgerkite ją tą pačią dieną iškart prisiminę. Kitą dozę gerkite kaip įprasta. Kitą dieną negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę (-es).

**Nustojus vartoti EXJADE**

Nenustokite vartoti EXJADE tol, kol nepasakys gydytojas. Jeigu nustosite vartoti šį vaistą, geležies perteklius nebebus šalinamas iš organizmo (taip pat žr. ankstesnę pastraipą „Kiek laiko vartoti EXJADE”).

**4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dauguma nepageidaujamų reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo ir toliau gydant paprastai išnyksta per kelias dienas ar savaites.

**Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus, jam pasireiškus reikia skubios medicininės pagalbos.**

*Šis šalutinis poveikis yra nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų) arba retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)*

* Jeigu atsiranda sunkus išbėrimas ar prasideda dusulys ir galvos svaigimas, ar atsiranda patinimų, daugiausiai veido ir gerklės (sunkios alerginės reakcijos simptomai),
* Jeigu pasireiškė bet kuris iš šių simptomų: išbėrimas, raudona oda, susidaro pūslių ant lūpų, akių ar burnos ertmės gleivinių, pasireiškia odos lupimasis, aukšta temperatūra, į gripą panašūs simptomai, padidėję limfmazgiai, (sunkių odos reakcijų požymiai),
* Jeigu pastebite, kad ryškiai sumažėjo šlapimo išsiskyrimas (inkstų sutrikimo simptomas),
* Jeigu kartu pasireiškia mieguistumas, viršutinės dešiniosios pilvo dalies skausmas, oda ar akys pasidaro geltonos ar geltonesnės, o šlapimas - tamsus (kepenų sutrikimo simptomai),
* Jeigu pasunkėja mąstymas, informacijos įsiminimas ar sprendimų priėmimas, sumažėja budrumas, sutrinka sąmonė arba labai padidėja mieguistumas nei pasireiškia energijos stoka (padidėjusio amoniako kiekio kraujyje požymiai, kurie gali būti susiję su kepenų ar inkstų veiklos sutrikimais, galintys sukelti galvos smegenų funkcijos pokyčius),
* Jeigu vemiate krauju ir (arba) išmatos yra juodos,
* Jeigu dažnai skauda pilvą, ypač po valgio ar išgėrus EXJADE,
* Jeigu dažnai graužia rėmuo,
* Jeigu dalinai sutrinka regėjimas,
* Jeigu atsiranda stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas (pankreatitas),

**nutraukite šio vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

**Kai kuris šalutinis poveikis gali tapti sunkus.**

*Šis šalutinis poveikis yra nedažnas.*

* Jeigu pradėjote matyti neryškiai ar lyg per miglą,
* Jeigu blogiau girdite,

**kuo greičiau kreipkitės į gydytoją.**

**Kitas šalutinis poveikis**

*Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 asmenų)*

* Inkstų funkcijos tyrimų rezultatų pakitimai.

*Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)*

* Virškinimo trakto sutrikimai, pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, meteorizmas, vidurių užkietėjimas, sutrikęs virškinimas
* Išbėrimas
* Galvos skausmas
* Pakitę kepenų veiklos tyrimų rodikliai
* Niežulys
* Pakitę šlapimo tyrimo rodikliai (šlapime nustatoma baltymo)

Jei kuris iš šių reiškinių yra sunkus, kreipkitės į gydytoją.

*Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)*

* Galvos svaigimas
* Karščiavimas
* Ryklės skausmas
* Rankų ir kojų tinimas
* Pakitusi odos spalva
* Nerimas
* Sutrikęs miegas
* Nuovargis

Jei kuris iš šių reiškinių yra sunkus, kreipkitės į gydytoją.

*Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)*

* Kraujo ląstelių, susijusių su kraujo krešėjimu, skaičiaus sumažėjimas (trombocitopenija), raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (pasunkėjusi mažakraujystė), baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (neutropenija) ar visų skirtingų rūšių kraujo ląstelių skaičiaus trūkumas (pancitopenija)
* Plaukų slinkimas
* Akmenys inkstuose
* Sumažėjas šlapimo išsiskyrimas
* Skrandžio ar žarnyno sienos įplyšimas, kuris gali būti skausmingas ir sukelti pykinimą
* Stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas (pankreatitas)
* Pakitęs rūgščių kiekis kraujyje

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5. Kaip laikyti EXJADE**

* Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
* Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
* Jeigu pakuotė sugadinta ar pažeista, šio vaisto vartoti negalima.
* Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

**6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

**EXJADE sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra deferaziroksas.

Kiekvienoje EXJADE 90 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg deferazirokso.

Kiekvienoje EXJADE 180 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 180 mg deferazirokso.

Kiekvienoje EXJADE 360 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 360 mg deferazirokso.

Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, krospovidonas, povidonas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas ir poloksameras. Tabletės plėvelės sudėtyje yra: hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis 4000, talkas, indigokarminas (E132).

**EXJADE išvaizda ir kiekis pakuotėje**

EXJADE tiekiama plėvele dengtų tablečių forma. Plėvele dengtos tabletės yra ovalios ir abipusiai išgaubtos.

* EXJADE 90 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai mėlynos ir pažymėtos „90“ vienoje pusėje ir „NVR“ kitoje.
* EXJADE 250 mg plėvele dengtos tabletės yra vidutiniškai mėlynos ir pažymėtos „180“ vienoje pusėje ir „NVR“ kitoje.
* EXJADE 500 mg plėvele dengtos tabletės yra tamsiai mėlynos ir pažymėtos „360“ vienoje pusėje ir „NVR“ kitoje.

Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinėje pakuotėje yra 300 (10 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių ir dozių pakuotės.

**Registruotojas**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

**Gamintojas**

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Vokietija

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764

08013 Barcelona

Ispanija

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.

Str. Livezeni nr. 7A

540472 Targu Mures

Rumunija

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf.: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **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 |  |

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**EXJADE 90 mg granulės paketėlyje**

**EXJADE 180 mg granulės paketėlyje**

**EXJADE 360 mg granulės paketėlyje**

deferaziroksas (*deferasiroxum*)

C:\Users\horemansk\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Word\BT_1000x858px.pngVykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacja.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.

- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

1. Šis vaistas skirtas tik Jums arba Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
2. Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra EXJADE ir kam jis vartojamas

2. Kas žinotina prieš vartojant EXJADE

3. Kaip vartoti EXJADE

4. Galimas šalutinis poveikis

5. Kaip laikyti EXJADE

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**1. Kas yra EXJADE ir kam jis vartojamas**

**Kas yra EXJADE**

EXJADE veiklioji medžiaga yra deferaziroksas. Tai geležį sujungiantisvaistas, skirtas susikaupusiam per dideliam kiekiui geležies šalinti iš organizmo (tai vadinama geležies pertekliumi). EXJADE suriša ir likviduoja perteklinę geležį, kuri vėliau pašalinma daugiausia su išmatomis.

**Kam EXJADE vartojamas**

Kartotinių kraujo perpylimų gali reikėti pacientams, sergantiems kai kuriomis anemijomis (pvz., talasemija, pjautuvine anemija arba mielodisplazijos sindromu (MDS)). Tačiau kartotinai perpilant kraują gali susidaryti geležies perteklius. Taip atsitinka todėl, kad kraujyje yra geležies, o Jūsų organizmas natūraliai negali pašalinti kraujo perpylimų metu susidariusio geležies pertekliaus. Pacientams, kuriems yra nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai, ilgainiui taip pat gali susidaryti geležies perteklius, daugiausia todėl, kad dėl sumažėjusio kraujo ląstelių kiekio didėja su maistu vartojamos geležies absorbcija. Laikui bėgant, geležies perteklius gali pažeisti svarbius organus, pavyzdžiui, kepenis ar širdį. *Geležį sujungiantys* vaistai vartojami geležies pertekliui pašalinti ir sumažinti organų pažeidimo pavojų.

EXJADE skiriama 6 metų ir vyresnių pacientų, sergančių didžiąja beta talasemija, dažnų kraujo perpylimų sąlygoto lėtinio geležies pertekliaus gydymui.

EXJADE taip pat skiriama lėtinio geležies pertekliaus gydymui tada, kai negalima vartoti deferoksamino arba kai šis vaistas nepakankamai veikia didžiąja beta talasemija sergantiems pacientams, kuriems geležies perteklių sąlygojo nedažni kraujo perpylimai, pacientams, kurie serga kitomis anemijomis, ir vaikams nuo 2 iki 5 metų.

EXJADE taip pat skiriama geležies pertekliaus gydymui 10 metų ir vyresniems pacientams, kuriems nustatyti talasemijos sindromai, tačiau nereikia atlikti kraujo perpylimų, ir kuriems negalima vartoti deferoksamino arba šis vaistas nesukelia pakankamo poveikio.

**2. Kas žinotina prieš vartojant EXJADE**

**EXJADE vartoti draudžiama**

- jeigu yra alergija deferaziroksui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu taip yra Jums, **pasakykite apie tai gydytojui prieš pradėdami vartoti EXJADE**. Jeigu manote, kad Jums gali būti alergija, pasitarkite su gydytoju;

1. jeigu sergate vidutinio sunkumo ar sunkia inkstų liga;
2. jeigu šiuo metu vartojate kokį kitą geležį sujungiantį vaistą.

**EXJADE vartoti nerekomenduojama**

1. jeigu sergate pažengusios stadijos mielodisplaziniu sindromu (MDS; kurio metu sumažėja kaulų čiulpų gaminamų kraujo ląstelių skaičius) arba pažengusiu vėžiu.

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti EXJADE:

1. jeigu yra inkstų arba kepenų sutrikimų;
2. jeigu dėl geležies pertekliaus sutrikusi širdies veikla;

- jeigu pastebite, kad ryškiai sumažėjo šlapimo išsiskyrimas (inkstų sutrikimo simptomas);

- jeigu atsiranda sunkus išbėrimas ar prasideda dusulys ir galvos svaigimas, ar atsiranda patinimų, daugiausiai veido ir gerklės (sunkios alerginės reakcijos simptomai, taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);

- jeigu pasireiškė bet kuris iš šių simptomų: išbėrimas, raudona oda, susidaro pūslės ant lūpų, akių ar burnos gleivinės, lupasi oda, aukšta temperatūra, į gripą panašūs simptomai, padidėję limfmazgiai karščiavimas (sunkios odos reakcijos požymiai, taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);

- jeigu kartu pasireiškia mieguistumas, viršutinės dešiniosios pilvo dalies skausmas, oda ar akys pasidaro geltonos ar geltonesnės, o šlapimas - tamsus (kepenų sutrikimo simptomai);

- jeigu pasunkėja mąstymas, informacijos įsiminimas ar sprendimų priėmimas, sumažėja budrumas, sutrinka sąmonė arba labai padidėja mieguistumas nei pasireiškia energijos stoka (padidėjusio amoniako kiekio kraujyje požymiai, kurie gali būti susiję su kepenų ar inkstų veiklos sutrikimais, taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);

- jeigu vemiate krauju ir (arba) išmatos yra juodos;

- jeigu dažnai skauda pilvą, ypač po valgio ar išgėrus EXJADE;

- jeigu dažnai graužia rėmuo;

- jeigu Jūsų kraujo tyrime nustatomas mažas trombocitų arba baltųjų kraujo ląstelių skaičius;

- jeigu neryškiai matote;

- jeigu viduriuojate arba vemiate.

Jeigu kuris nors iš šių punktų tinka Jums, nedelsdami pasakykite gydytojui.

**Gydymo** **EXJADE veiksmingumo stebėjimas**

Gydymo metu reguliariai tirs Jūsų kraują ir šlapimą. Norint įvertinti, ar EXJADE veiksmingas, bus nustatomas geležies kiekis organizme (*feritino* koncentracija kraujyje). Taip pat tyrimai bus atliekami inkstų funkcijai (kreatinino koncentracija kraujyje, baltymo kiekis šlapime) ir kepenų funkcijai (transaminazių aktyvumas kraujyje) stebėti. Gydytojas gali Jums paskirti atlikti inkstų biopsiją, jei jis/ji įtaria žymų inkstų pažeidimą. Jums taip pat gali būti atliekamas MRT (magnetinio rezonanso tyrimas) geležies kiekiui Jūsų kepenyse nustatyti. Gydytojas į tyrimų rezultatus atsižvelgs parinkdamas Jums tinkamiausią EXJADE dozę, taip pat nuspręsdamas, kada Jums reikėtų nutraukti EXJADE vartojimą.

Gydymo metu profilaktiškai kartą per metus bus tikrinama Jūsų rega ir klausa.

**Kiti vaistai ir EXJADE**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu:

* kitos geležį surišančios medžiagos, kuriios negali būti vartojamos kartu su EXJADE;
* antacidiniai vaistai (vaistai naudojami rėmeniui gydyti), kurių sudėtyje yra aliuminio, ir kurių turi būti nevartojama tuo pačiu paros metu, kaip EXJADE;

- ciklosporinas (vartojamas persodinto organo atmetimui išvengti arba kitiems sutrikimams, pvz., reumatoidiniam artritui ar atopiniam dermatitui, gydyti);

- simvastatinas (vartojamas cholesterolio koncentracijai mažinti);

- tam tikri skausmą malšinantys vaistai ar vaistai nuo uždegimo (pvz., aspirinas, ibuprofenas, kortikosteroidai);

- geriamieji bisfosfonatai (vartojami osteoporozei gydyti);

- antikoaguliantai (vartojami kraujo krešulių profilaktikai ar gydymui);

- hormoniniai kontraceptiniai vaistai (nėštumui išvengti);

- bepridilis, ergotaminas (vartojamas širdies problemoms ir migrenai gydyti);

- repaglinidas (vartojamas diabetui gydyti);

- rifampicinas (vartojamas tuberkuliozei gydyti);

- fenitoinas, fenobarbitalis, karbamazepinas (vartojami epilepsijai gydyti);

- ritonaviras (vartojamas ŽIV infekcijai gydyti);

- paklitakselis (vartojamas vėžiui gydyti);

- teofilinas (vartojamas kvėpavimo ligoms, tokioms kaip astma, gydyti);

- klozapinas (vartojamas psichikos ligoms, tokioms kaip šizofrenija, gydyti);

- tizanidinas (vartojamas raumenų atpalaidavimui);

- cholestiraminas (vartojamas cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);

- busulfanas (vartojamas prieš atliekant kaulų čiulpų transplantaciją, siekiant sunaikinti paciento kaulų čiulpus);

* midazolamas (vartojamas nerimui ir (arba) miego sutrikimui palengvinti).

Gali būti reikalingi papildomi tyrimai kai kurių iš šių vaistų kiekio kraujyje sekimui.

**Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)**

65 metų ir vyresni pacientai gali vartoti tokias pačias EXJADE dozes kaip ir kiti suaugusieji. Senyviems pacientams, lyginant su jaunesniais, gali pasireikšti daugiau šalutinių reiškinių (ypatingai viduriavimo atvejų). Šiuos pacientus gydytojas turi atidžiai stebėti dėl šalutinių reiškinių, dėl kurių gali prireikti koreguoti vaisto dozę.

**Vaikams ir paaugliams**

EXJADE gali vartoti vaikai ir paaugliai ir 2 metų ir vyresni, kuriems reguliariai perpilamas kraujas, taip pat vaikai ir paaugliai ir 10 metų bei vyresni, kuriems kraujas perpilamas nereguliariai. Vaikui augant gydytojas koreguos vaisto dozę.

EXJADE nerekomenduojama vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams.

**Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėščiosioms EXJADE nerekomenduojama vartoti, išskyrus būtinus atvejus.

Jei šiuo metu vartojate hormoninių kontraceptikų nėštumui išvengti, Jums reikia taikyti papildomą arba kitokį kontracepcijos metodą (pvz., prezervatyvą), nes EXJADE gali sumažinti hormoninių kontraceptikų efektyvumą.

Gydymo EXJADE metu nerekomenduojama žindyti.

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jeigu išgėrus EXJADE Jums svaigsta galva, nevairuokite ir nevaldykite įrenginių ir mechanizmų, kol vėl nesijausite normaliai.

**EXJADE sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto viename paketėlyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

**3. Kaip vartoti EXJADE**

Gydymą EXJADE prižiūrės gydytojas, kuris turi kraujo perpylimų sukelto geležies pertekliaus gydymo patirties.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

**Kiek** **EXJADE vartoti**

EXJADE dozė priklauso nuo pacientų kūno svorio. Gydytojas apskaičiuos, kokios dozės Jums reikia, ir pasakys, kiek paketėlių gerti kiekvieną dieną.

* Įprastinė EXJADE granulių paros dozė gydymo pradžioje pacientams, kuriems reguliariai perpilamas kraujas, yra 14 mg kilogramui kūno svorio. Gydytojas, atsižvelgdamas į individualius Jūsų gydymo poreikius, gali rekomenduoti didesnę arba mažesnę pradinę dozę.
* Įprastinė EXJADE granulių paros dozė gydymo pradžioje pacientams, kuriems kraujas perpilamas nereguliariai, yra 7 mg kilogramui kūno svorio.
* Atsižvelgdamas į gautą atsaką į gydymą, gydytojas vėliau gali koreguoti dozę, ją padidindamas ar sumažindamas.
* Didžiausia rekomenduojama EXJADE granulių paros dozė yra:
* pacientams, kuriems reguliariai perpilamas kraujas, yra 28 mg kilogramui kūno svorio,
* suaugusiems pacientams, kuriems kraujas perpilamas nereguliariai, – 14 mg kilogramui kūno svorio,
* vaikams ir paaugliams, kuriems kraujas perpilamas nereguliariai, – 7 mg kilogramui kūno svorio.

Kai kuriose šalyse deferasiroksas gali būti tiekiamas kitų gamintojų disperguojamųjų tablečių farmacine forma. Jei keičiate tokias disperguojamąsias tabletes į EXJADE granules, Jūsų vartojama vaisto dozė pasikeis. Gydytojas apskaičiuos Jums reikalingą dozę ir nurodys, kiek granulių vartoti kiekvieną dieną.

**Kada vartoti EXJADE**

* Gerkite EXJADE kartą per parą, kasdien, visada maždaug tuo pačiu dienos metu.
* EXJADE granules gerkite arba nevalgę, arba lengvo užkandžio metu.

Jeigu EXJADE visada gersite tuo pačiu dienos metu, taip pat bus lengviau atsiminti, kada reikia išgerti vaisto.

EXJADE granulės turi būti vartojamos suberiant visą dozę į minkštą maistą, pvz. jogurtą ar obuolių tyrę (trintus obuolius). Maistas turi būti suvartotas nedelsiant ir visas. Nelaikykite jo vėlesniam vartojimui.

**Kiek laiko vartoti EXJADE**

**Gerkite EXJADE kasdien tiek laiko, kiek nurodys gydytojas.** Tai ilgas gydymas, kuris gali trukti kelis mėnesius ar metus. Gydytojas reguliariai tikrins Jūsų būklę, kad įsitikintų, jog vaistas sukelia norimą poveikį (taip pat žr. 2 skyrių: „Gydymo EXJADE veiksmingumo stebėjimas”).

Jeigu iškilo klausimų dėl EXJADE vartojimo trukmės, pasitarkite su gydytoju.

**Ką daryti pavartojus per didelę EXJADE dozę?**

Jeigu išgėrėte per daug EXJADE ar kas nors netyčia išgėrė Jūsų granulių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vykite į ligoninę. Parodykite gydytojui granulių pakuotę. Gali prireikti skubios medicininės pagalbos. Gali pasireikšti šalutiniai poveikiai, tokie kaip pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas ir vėmimas bei inkstų ar kepenų sutrikimai, kurie gali būti sunkūs.

**Pamiršus pavartoti EXJADE**

Jeigu pamiršote išgerti dozę, išgerkite ją tą pačią dieną iškart prisiminę. Kitą dozę gerkite kaip įprasta. Kitą dieną negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą granulių dozę.

**Nustojus vartoti EXJADE**

Nenustokite vartoti EXJADE tol, kol nepasakys gydytojas. Jeigu nustosite vartoti šį vaistą, geležies perteklius nebebus šalinamas iš organizmo (taip pat žr. ankstesnę pastraipą „Kiek laiko vartoti EXJADE”).

**4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dauguma nepageidaujamų reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo ir toliau gydant paprastai išnyksta per kelias dienas ar savaites.

**Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus, jam pasireiškus reikia skubios medicininės pagalbos.**

*Šis šalutinis poveikis yra nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų) arba retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)*

* Jeigu atsiranda sunkus išbėrimas ar prasideda dusulys ir galvos svaigimas, ar atsiranda patinimų, daugiausiai veido ir gerklės (sunkios alerginės reakcijos simptomai),
* Jeigu pasireiškė bet kuris iš šių simptomų: išbėrimas, raudona oda, susidaro pūslių ant lūpų, akių ar burnos ertmės gleivinių, pasireiškia odos lupimasis, aukšta temperatūra, į gripą panašūs simptomai, padidėję limfmazgiai, (sunkių odos reakcijų požymiai),
* Jeigu pastebite, kad ryškiai sumažėjo šlapimo išsiskyrimas (inkstų sutrikimo simptomas),
* Jeigu kartu pasireiškia mieguistumas, viršutinės dešiniosios pilvo dalies skausmas, oda ar akys pasidaro geltonos ar geltonesnės, o šlapimas - tamsus (kepenų sutrikimo simptomai),
* Jeigu pasunkėja mąstymas, informacijos įsiminimas ar sprendimų priėmimas, sumažėja budrumas, sutrinka sąmonė arba labai padidėja mieguistumas nei pasireiškia energijos stoka (padidėjusio amoniako kiekio kraujyje požymiai, kurie gali būti susiję su kepenų ar inkstų veiklos sutrikimais, galintys sukelti galvos smegenų funkcijos pokyčius),
* Jeigu vemiate krauju ir (arba) išmatos yra juodos,
* Jeigu dažnai skauda pilvą, ypač po valgio ar išgėrus EXJADE,
* Jeigu dažnai graužia rėmuo,
* Jeigu dalinai sutrinka regėjimas,
* Jeigu atsiranda stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas (pankreatitas),

**nutraukite šio vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

**Kai kuris šalutinis poveikis gali tapti sunkus.**

*Šis šalutinis poveikis yra nedažnas.*

* Jeigu pradėjote matyti neryškiai ar lyg per miglą,
* Jeigu blogiau girdite,

**kuo greičiau kreipkitės į gydytoją.**

**Kitas šalutinis poveikis**

*Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 asmenų)*

* Inkstų funkcijos tyrimų rezultatų pakitimai.

*Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)*

* Virškinimo trakto sutrikimai, pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, meteorizmas, vidurių užkietėjimas, sutrikęs virškinimas
* Išbėrimas
* Galvos skausmas
* Pakitę kepenų veiklos tyrimų rodikliai
* Niežulys
* Pakitę šlapimo tyrimo rodikliai (šlapime nustatoma baltymo)

Jei kuris iš šių reiškinių yra sunkus, kreipkitės į gydytoją.

*Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)*

* Galvos svaigimas
* Karščiavimas
* Ryklės skausmas
* Rankų ir kojų tinimas
* Pakitusi odos spalva
* Nerimas
* Sutrikęs miegas
* Nuovargis

Jei kuris iš šių reiškinių yra sunkus, kreipkitės į gydytoją.

*Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)*

* Kraujo ląstelių, susijusių su kraujo krešėjimu, skaičiaus sumažėjimas (trombocitopenija), raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (pasunkėjusi mažakraujystė), baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (neutropenija) ar visų skirtingų rūšių kraujo ląstelių skaičiaus trūkumas (pancitopenija)
* Plaukų slinkimas
* Akmenys inkstuose
* Sumažėjas šlapimo išsiskyrimas
* Skrandžio ar žarnyno sienos įplyšimas, kuris gali būti skausmingas ir sukelti pykinimą
* Stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas (pankreatitas)
* Pakitęs rūgščių kiekis kraujyje

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5. Kaip laikyti EXJADE**

* Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
* Ant paketėlio ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
* Jeigu pakuotė sugadinta ar pažeista, šio vaisto vartoti negalima.
* Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

**6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

**EXJADE sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra deferaziroksas.

* Kiekviename EXJADE 90 mg granulių paketėlyje yra 90 mg deferazirokso.
* Kiekviename EXJADE 180 mg granulių paketėlyje yra 180 mg deferazirokso.
* Kiekviename EXJADE 360 mg granulių paketėlyje yra 360 mg deferazirokso.

Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, krospovidonas, povidonas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas ir poloksameras.

**EXJADE išvaizda ir kiekis pakuotėje**

EXJADE tiekiama granulių forma, kaip baltos arba beveik baltos granulės paketėlyje.

Kiekvienoje pakuotėje yra 30 paketėlių.

Gali būti tiekiamos ne visų stiprumų pakuotės.

**Registruotojas**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

**Gamintojas**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764

08013 Barcelona

Ispanija

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Vokietija

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf.: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **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 |  |

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.