

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EXJADE 90 mg apvalkotās tabletes
EXJADE 180 mg apvalkotās tabletes
EXJADE 360 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

EXJADE 90 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 90 mg deferaziroksa (*deferasiroxum*).

EXJADE 180 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 180 mg deferaziroksa (*deferasiroxum*).

EXJADE 360 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 360 mg deferaziroksa (*deferasiroxum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

EXJADE 90 mg apvalkotās tabletes

Gaiši zilas, ovālas formas, abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltām malām un uzdrukām (NVR vienā pusē un 90 otrā pusē). Aptuvenais tabletes izmērs ir 10,7 mm x 4,2 mm.

EXJADE 180 mg apvalkotās tabletes

Vidēji zilas, ovālas formas, abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltām malām un uzdrukām (NVR vienā pusē un 180 otrā pusē). Aptuvenais tabletes izmērs ir 14 mm x 5,5 mm.

EXJADE 360 mg apvalkotās tabletes

Tumši zilas, ovālas formas, abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltām malām un uzdrukām (NVR vienā pusē un 360 otrā pusē). Aptuvenais tabletes izmērs ir 17 mm x 6,7 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

EXJADE ir indicēts biežas asins pārliešanas izraisītas hroniskas dzelzs pārslodzes (≥ 7 ml/kg eritrocītu masas mēnesī) ārstēšanai pacientiem ar bēta talasēmiju vecākiem par 6 gadiem.

EXJADE ir indicēts arī asins pārliešanas izraisītas hroniskas dzelzs pārslodzes ārstēšanai gadījumos, kad deferoksamīna terapija ir kontrindicēta vai nepiemērota sekojošām pacientu grupām:

- pediatrikajiem pacientiem ar bēta talasēmiju un pārsvarā ar biežas asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi (≥ 7 ml/kg eritrocītu masas mēnesī) vecumā no 2 līdz 5 gadiem,
- pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem ar bēta talasēmiju un pārsvarā ar neregulāru asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi (< 7 ml/kg eritrocītu masas mēnesī), vecākiem par 2 gadiem,
- pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem ar cita veida anēmiju, vecākiem par 2 gadiem.

EXJADE ir indicēts arī hroniskas dzelzs pārslodzes ārstēšanai gadījumos, kad helātus veidojoša terapija ar deferoksamīnu ir kontrindicēta vai nepiemērota par 10 gadiem vecākiem pacientiem ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar EXJADE jāsāk un jāturpina ārstam, kuram ir pieredze hroniskas dzelzs pārslodzes ārstēšanā.

Devas

Asins pārliešanas izraisīta dzelzs pārslodze

Ārstēšanu ieteicams sākt pēc aptuveni 20 vienību (aptuveni 100 ml/kg) eritrocītu masas (PRBC – *packed red blood cells*) pārliešanas vai tad, kad klīniskās uzraudzības laikā parādās hroniskas dzelzs pārslodzes pazīmes (piemēram, seruma feritīns $> 1\,000$ $\mu\text{g/l}$). Deva (mg/kg) jāaprēķina un jānoapaļo līdz tuvākajai veselas tabletes devai.

Dzelzs helātus veidojošas terapijas mērķis ir izvadīt ar pārliešanu ievadīto dzelzs daudzumu un atbilstoši nepieciešamībai samazināt esošo dzelzs pārslodzi.

Lai mazinātu pārmērīgu helātu veidošanās risku, visiem pacientiem helātus veidojošas terapijas laikā jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Eiropas Savienībā zāles, kas satur deferaziroksu, ir pieejamas kā apvalkotās tabletes un disperģējamās tabletes, ko tirgo ar dažādiem tirdzniecības nosaukumiem kā ģenēriskas alternatīvas EXJADE.

Atšķirīga farmakokinētiskā profila dēļ ir nepieciešama par 30% mazāka EXJADE apvalkoto tablešu deva, salīdzinot ar ieteicamo devu EXJADE disperģējamajām tabletēm (skatīt 5.1. apakšpunktu).

1. tabula. Ieteicamās devas asins pārliešanas izraisītas dzelzs pārslodzei.

	Apvalkotās tabletes	Pārliešanas	Feritīna līmenis serumā
Sākuma deva	14 mg/kg/dienā	Pēc 20 PRBS vienībām (apmēram 100 ml/kg)	vai >1 000 µg/l
Alternatīvās sākuma devas	21 mg/kg/dienā	>14 ml/kg/mēnesī PRBC (apmēram >4 PRBC vienības/mēnesī pieaugušajam)	
	7 mg/kg/dienā	<7 ml/kg/mēnesī PRBC (apmēram <2 vienības/mēnesī pieaugušajam)	
Pacientiem, kuri veiksmīgi ārstēti ar deferoksamīnu	Viena trešdaļa no deferoksamīna devas		
Uzraudzība			Reizi mēnesī
Mērķa diapazons			500-1 000 µg/l
Devas pielāgošanas solis (ik pēc 3-6 mēnešiem)	Palielināšana 3,5 - 7 mg/kg/dienā Līdz 28 mg/kg/dienā		>2 500 µg/l
	Samazināšana 3,5 - 7 mg/kg/dienā Pacientiem, kuri ārstēti ar >21 mg/kg/dienā devām - Kad mērķis ir sasniegts		≤2 500 µg/l 500-1 000 µg/l
Maksimālā deva	28 mg/kg/dienā		
Jāapsver pārtraukšana			<500 µg/l

Sākuma deva

Ieteicamā dienas EXJADE apvalkoto tablešu sākuma deva ir 14 mg/kg ķermeņa masas.

Pacientiem, kuriem mērķis ir dzelzs pārslodzes samazināšana, un tiem, kuri saņem vairāk nekā 14 ml/kg eritrocītu masas mēnesī (aptuveni >4 vienības/mēnesī pieaugušajam), var apsvērt EXJADE apvalkoto tablešu sākuma devas 21 mg/kg dienā lietošanu.

Pacientiem, kuriem mērķis nav saglabāt dzelzs līmeni organismā un kuri saņem mazāk nekā 7 ml/kg eritrocītu masas mēnesī (aptuveni <2 vienības/mēnesī pieaugušajam), var apsvērt EXJADE apvalkoto tablešu sākuma devas 7 mg/kg dienā lietošanu. Jānovēro pacienta atbildes reakcija un, ja netiek sasniegta pietiekama efektivitāte, devu nepieciešams paaugstināt (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ārstēšana ar deferoksamīnu jau bijusi veiksmīga, var apsvērt EXJADE apvalkoto tablešu sākuma devu, kas skaitliski ir viena trešdaļa no deferoksamīna devas (piemēram, pacientam, kurš saņem 40 mg/kg deferoksamīna dienā 5 dienas nedēļā (vai ekvivalentu) var sākt lietot dienas sākuma devu 14 mg/kg EXJADE apvalkotās tabletes). Kad sasniegtā dienas deva kļūst zemāka par 14 mg/kg ķermeņa masas, jāveic pacienta atbildes reakcijas uzraudzība un, ja netiek sasniegta pietiekama efektivitāte, devu nepieciešams paaugstināt (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas pielāgošana

Seruma feritīnu ieteicams kontrolēt katru mēnesi un pielāgot EXJADE apvalkoto tablešu devu, ja nepieciešams, ik pēc 3-6 mēnešiem, ņemot vērā seruma feritīna pārmaiņas. Devas pielāgošanu var veikt pakāpeniski pa 3,5-7 mg/kg atbilstoši katra pacienta atbildes reakcijai un ārstēšanas mērķiem (uzturēšana vai dzelzs slodzes samazināšana). Pacientiem, kuru stāvoklis netiek pietiekami labi kontrolēts ar devu 21 mg/kg (piemēram, seruma feritīna līmenis pastāvīgi pārsniedz 2 500 µg/l un laika gaitā nav novērojamas tā pazemināšanās pazīmes), var apsvērt iespēju veikt devas palielināšanu līdz 28 mg/kg. Pieejamie dati no klīniskajiem pētījumiem par EXJADE disperģējamo tablešu 30 mg/kg devas ilgstošas lietošanas efektivitāti un drošumu patreiz ir ierobežoti (pēc devas palielināšanas 264 pacienti ārstēšanu turpināja aptuveni 1 gadu). Ja lietojot devu 21 mg/kg (apvalkoto tablešu devas ekvivalents 30 mg/kg disperģējamo tablešu) hemosiderozes kontrole ir ļoti vāja, turpmāka devas palielināšana (līdz maksimālajai devai 28 mg/kg) var nedot pietiekamu stāvokļa kontroli, un jāapsver alternatīvas ārstēšanas iespējas. Ja lietojot devas lielākas par 21 mg/kg netiek sasniegta apmierinoša stāvokļa kontrole, ārstēšana ar šīm devām jāpārtrauc un, ja iespējams, jāapsver alternatīvas ārstēšanas iespējas. Par 28 mg/kg lielākas devas nav ieteicamas, jo ir maz pieredzes par tādu devu lietošanu, kas pārsniedz šo līmeni (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lieto devas lielākas par 21 mg/kg, jāapsver iespēja veikt pakāpenisku devas samazināšanu no 3,5 līdz 7 mg/kg, kad panākta līmeņa kontrole (piemēram, seruma feritīna līmenis pastāvīgi ir $\leq 2\,500\ \mu\text{g/l}$ un laika gaitā novērojamas tā pazemināšanās pazīmes). Pacientiem, kuriem sasniegts seruma feritīna mērķa līmenis (parasti no 500 līdz 1 000 µg/l), jāapsver iespēja veikt pakāpenisku devas samazināšanu no 3,5 līdz 7 mg/kg, lai nodrošinātu seruma feritīna līmeni mērķkoncentrācijas robežās un mazinātu pārmērīgu helātu veidošanās risku. Ja seruma feritīns pastāvīgi pazeminās zem 500 µg/l, jāapsver ārstēšanas pārtraukšanas nepieciešamība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar asins pārļiešanu nesaistīti talasēmijas sindromi

Helātus veidojošu terapiju vajadzētu uzsākt vienīgi tad, kad ir pierādījumi par dzelzs pārslodzi (dzelzs koncentrācija aknās [LIC] $\geq 5\ \text{mg Fe/g}$ biopsijas sausās masas [dw] vai seruma feritīns stabili $>800\ \mu\text{g/l}$). LIC ir ieteicamā metode dzelzs pārslodzes noteikšanai, un tā jāizmanto visos gadījumos, kad tas ir iespējams. Lai mazinātu pārmērīgu helātu veidošanās risku, visiem pacientiem helātus veidojošas terapijas laikā jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Eiropas Savienībā zāles, kas satur deferaziroksu, ir pieejamas kā apvalkotās tabletes un disperģējamās tabletes, ko tirgo ar dažādiem tirdzniecības nosaukumiem kā ģenēriskas alternatīvas EXJADE. Atšķirīga farmakokinētiskā profila dēļ ir nepieciešama par 30% mazāka EXJADE apvalkoto tablešu deva, salīdzinot ar ieteicamo devu EXJADE disperģējamajām tabletēm (skatīt 5.1. apakšpunktu).

2. tabula. Ieteicamās devas ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem.

	Apvalkotās tabletes	Dzelzs koncentrācija aknās (LIC)*		Feritīna līmenis serumā
Sākuma deva	7 mg/kg/dienā	≥ 5 mg Fe/g dw**	vai	> 800 µg/l
Uzraudzība				Reizi mēnesī
Devas pielāgošanas solis (ik pēc 3-6 mēnešiem)	Palielināšana 3,5 - 7 mg/kg/dienā Samazināšana 3,5 - 7 mg/kg/dienā	≥ 7 mg Fe/g dw < 7 mg Fe/g dw	vai	$> 2\,000$ µg/l $\leq 2\,000$ µg/l
Maksimālā deva	14 mg/kg/dienā Pieaugušajiem 7 mg/kg/dienā Pediatrikajiem pacientiem 7 mg/kg/dienā Gan pieaugušajiem, gan pediatrikajiem pacientiem	Nav vērtēta	un	$\leq 2\,000$ µg/l
Ārstēšanas pārtraukšana		< 3 mg Fe/g dw	vai	< 300 µg/l
Ārstēšanas atsākšana		Nav ieteicama		

*LIC ir ieteicamā metode dzelzs pārslodzes noteikšanai.

**Sausās masas (Dw - Dry Weight)

Sākuma deva

Pacientiem ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem ieteicamā dienas EXJADE apvalkoto tablešu sākuma deva ir 7 mg/kg ķermeņa masas.

Devas pielāgošana

Seruma feritīnu ieteicams kontrolēt katru mēnesi, lai izvērtētu pacienta atbildes reakciju uz terapiju un mazinātu pārmērīgu helātu veidošanās risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ik pēc 3 līdz 6 ārstēšanas mēnešiem pacientiem, kuriem LIC ir ≥ 7 mg Fe/g dw vai seruma feritīna līmenis pastāvīgi $> 2\,000$ µg/l un laika gaitā nav novērojamas tā pazemināšanās pazīmes, kā arī ir laba zāļu panesamība, jāapsver iespēja pakāpeniski veikt devas pielāgošanu pa 3,5 līdz 7 mg/kg. Par 14 mg/kg lielākas EXJADE apvalkoto tablešu devas nav ieteicamas, jo ir maz pieredzes par tādu devu lietošanu pacientiem ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem.

Gan pieaugušajiem, gan pediatrikajiem pacientiem, kuriem LIC nav noteikts, un seruma feritīna līmenis $\leq 2\,000$ µg/l, EXJADE apvalkoto tablešu devai nevajadzētu pārsniegt 7 mg/kg.

Pacientiem, kuriem deva tika palielināta līdz > 7 mg/kg, ja LIC ir < 7 mg Fe/g dw vai seruma feritīna līmenis ir $\leq 2\,000$ µg/l, devu ieteicams samazināt līdz 7 mg/kg vai mazāk.

Ārstēšanas atcelšana

Sasniedzot apmierinošu dzelzs koncentrāciju organismā (LIC < 3 mg Fe/g dw vai seruma feritīna līmenis < 300 µg/l), ārstēšanu vajadzētu apturēt. Nav pieejami dati par atkārtotu ārstēšanu pacientiem ar atkārtotu dzelzs pārslodzi pēc apmierinošas dzelzs koncentrācijas organismā sasniegšanas, un tādēļ atkārtota ārstēšana nav ieteicama.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadus veci)

Ieteikumi par devām gados vecākiem pacientiem ir tādi paši, kā aprakstīts iepriekš. Klīnisko pētījumu laikā gados vecākiem pacientiem nevēlamās blakusparādības (it īpaši caureja) attīstījās biežāk nekā gados jauniem pacientiem, tāpēc šīs grupas pacienti rūpīgi jākontrolē, lai konstatētu blakusparādības, kuru gadījumā nepieciešams veikt devas korekciju.

Pediatriskā populācija

Asins pārliešanas izraisīta dzelzs pārslodze:

Ieteikumi par devām bērniem (2-17 gadus veciem) ar asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi ir tādi paši, kā pieaugušajiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Seruma feritīnu ieteicams kontrolēt katru mēnesi, lai izvērtētu pacienta atbildes reakciju uz terapiju un mazinātu pārmērīgu helātu veidošanās risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Aprēķinot devu, jāņem vērā bērnu ķermeņa masas pārmaiņu laika gaitā.

Bērniem ar asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi vecumā no 2 līdz 5 gadiem iedarbība ir vājāka nekā pieaugušajiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ šai vecuma grupai nepieciešams lietot augstākas devas nekā pieaugušajiem. Tomēr sākuma devai jābūt tādai pašai kā pieaugušajiem, ko vēlāk turpina ar individuālu titrēšanu.

Ar asins pārliešanu nesaistīti talasēmijas sindromi:

Pediatriskajiem pacientiem ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem EXJADE apvalkoto tablešu devai nevajadzētu pārsniegt 7 mg/kg. Šiem pacientiem, lai mazinātu pārmērīgu helātu veidošanās risku, rūpīgi jākontrolē LIC un seruma feritīna līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja seruma feritīna līmenis ir ≤ 800 $\mu\text{g/l}$, papildus seruma feritīna līmeņa ikmēneša kontrolei ik pēc trim mēnešiem jānosaka LIC.

Bērni no dzimšanas līdz 23 mēnešu vecumam:

EXJADE drošums un efektivitāte, lietojot bērniem no dzimšanas līdz 23 mēnešu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

EXJADE nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un tāpēc tas ir kontrindicēts pacientiem, kuriem seruma kreatinīna līmenis ir zemāks par <60 ml/min (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

EXJADE nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc Child-Pugh). Pacientiem ar vidēji smagiem aknu funkcijas traucējumiem (B klase pēc Child Pugh) deva ir krietni jāsamazina pēc tam progresējoši paaugstinot līdz pat 50% no ieteicamās ārstēšanas devas pacientiem ar normālu aknu darbību (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu), un tāpēc šādiem pacientiem EXJADE jālieto uzmanīgi. Visiem pacientiem pirms terapijas uzsākšanas, katru 2. nedēļu pirmā mēneša laikā un vēlāk katru mēnesi jāpārbauda aknu darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Apvalkotās tabletes jānorij veselās kopā ar nelielu daudzumu ūdens. Pacienti, kuri nevar norīt veselu tableti, apvalkoto tableti var sasmalcināt un uzbērt visu devu uz mīksta ēdiena, piemēram, jogurta vai ābolu biezeņa (sasmalcināta ābola). Deva jālieto nekavējoties un pilnībā, to nedrīkst uzglabāt, lietošanai vēlāk.

Apvalkotās tabletes jālieto vienu reizi dienā, vēlams katru dienu vienā un tai pašā laikā, tās var lietot tukšā dūšā vai kopā ar nelielu maltīti (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana kombinācijā ar citiem dzelzs helātus veidojošiem terapijas līdzekļiem, jo šādas kombinācijas drošums nav noskaidrots (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem aprēķinātais kreatinīna klīrenss ir mazāks par <60 ml/min.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nieru funkcijas

Deferazirokss ir pētīts tikai pacientiem, kuriem izejas stāvoklī seruma kreatinīns ir vecumam atbilstošās normas robežās.

Klīnisko pētījumu laikā 36% pacientu konstatēja seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos vairāk kā par 33% ≥ 2 secīgās vizītēs, reizēm pārsniedzot normas augšējo robežu. Šajos gadījumos tika novērota devas korelācija. Aptuveni divām trešdaļām pacientu seruma kreatinīna līmenis pazeminājās zem vairāk kā par 33% paaugstināta līmeņa bez devas korekcijas. Atlikušajai trešdaļai pacientu ar seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos ne vienmēr novēroja atbildes reakciju, veicot devas korekciju vai atcelšanu. Dažos gadījumos pēc devas samazināšanas novēroja tikai seruma kreatinīna līmeņa nostabilizēšanos. Pēc-reģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par akūtiem nieru mazspējas gadījumiem pēc deferaziroksa lietošanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc-reģistrācijas periodā dažos gadījumos nieru funkciju pasliktināšanās izraisīja nieru mazspēju, kuras ārstēšanai bija nepieciešama pagaidu vai pastāvīga dialīze.

Seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanās iemesli vēl nav izskaidroti. Tādēļ īpaša uzmanība jāpievērš seruma kreatinīna līmeņa kontrolei pacientiem, kuri vienlaikus lieto zāles, kas nomāc nieru funkciju, un pacientiem, kuri saņem lielas deferaziroksa devas un/vai nelielus transfūzijas daudzumus (<7 ml/kg eritrocītu masas mēnesī vai <2 vienības/mēnesī pieaugušajiem). Lai gan klīniskajos pētījumos lietojot deferaziroksa disperģējamo tablešu devas lielākas par 30 mg/kg, nenovēroja ar nierēm saistīto nevēlamo blakusparādību skaita pieaugumu, tomēr, lietojot apvalkoto tablešu devas, kas pārsniedz 21 mg/kg, nevar izslēgt ar nierēm saistīto blakusparādību skaita pieauguma iespējamību.

Ieteicams pirms ārstēšanas sākšanas seruma kreatinīnu pārbaudīt divas reizes. **Seruma kreatinīna līmenis, kreatinīna klīrenss** (pieaugušajiem aprēķinot pēc *Cockcroft-Gault* vai MDRD formulas un bērniem aprēķinot pēc *Schwartz* formulas) un/vai cistatīna C līmenis plazmā **jākontrolē pirms ārstēšanas uzsākšanas, katru nedēļu pirmā mēneša laikā pēc EXJADE terapijas uzsākšanas vai terapijas izmaiņām (tostarp zāļu formas maiņas) un pēc tam katru mēnesi.** Lielāks komplikāciju risks iespējams pacientiem ar diagnosticētiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem, kuri lieto zāles, kas nomāc nieru funkcijas. Pacientiem, kuriem attīstās caureja vai vemšana, jānodrošina atbilstoša hidratācija.

Pēc-reģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par metabolās acidozes gadījumiem ārstēšanas ar deferaziroksu laikā. Vairumam šo pacientu tika novēroti nieru darbības traucējumi, nieru tubulopātija (*Fanconi* sindroms) vai caureja, vai stāvokļi, kad kā zināma komplikācija attīstās skābju-sārmu līdzsvara traucējumi. Šajās populācijās, ja klīniski indicēts, jākontrolē skābju-sārmu līdzsvars. Pacientiem, kuriem attīstās metabolā acidoze, jāapsver EXJADE terapijas pārtraukšana.

Pacientiem, kurus ārstēja ar deferaziroksu, galvenokārt bērniem, pēc-reģistrācijas periodā ziņoja par smagiem nieru tubulopātijas (kā *Fanconi* sindroms) un nieru mazspējas gadījumiem, kas saistīti ar izmainītu apziņas līmeni hiperamonēmiskas encefalopātijas dēļ. Pacientiem, kuriem EXJADE terapijas laikā attīstās neizskaidrojamas psihiskā stāvokļa izmaiņas, ieteicams apsvērt hiperamonēmiskas encefalopātijas iespēju un jānosaka amonija līmenis.

3. tabula. Devas pielāgošana un ārstēšanas pārtraukšana nieru funkcijas uzraudzībai

	Kreatinīna līmenis serumā		Kreatinīna klīrenss
Pirms ārstēšanas uzsākšanas	Divas reizes (2x)	un	Vienu reizi (1x)
Kontrindicēts			<60 ml/min
Uzraudzība - Pirmajā mēnesī pēc ārstēšanas uzsākšanas vai devas pielāgošanas (tostarp zāļu formas maiņas) - Turpmāk	Reizi nedēļā Reizi mēnesī	un un	Reizi nedēļā Reizi mēnesī
Dienas devas samazināšana par 7 mg/kg/dienā (apvalkoto tablešu formai), ja sekojošie nieru funkcijas rādītāji novēroti divās secīgās vizītēs un tos nevar saistīt ar citiem iemesliem.			
Pieaugušie pacienti Pediatrikie pacienti	>33% virs vidējā pirms-ārstēšanas līmeņa > vecumam atbilstošo ANR**	un un/vai	Samazinās <ZNR* (<90 ml/min) Samazinās <ZNR* (<90 ml/min)
Pēc devas pielāgošanas ārstēšana jāpārtrauc, ja			
Pieaugušajiem un pediatrikiem pacientiem	Saglabājas >33% virs vidējā pirms-ārstēšanas līmeņa	un/vai	Samazinās <ZNR* (<90 ml/min)
*ZNR: zemākā normas robeža **ANR: augšējā normas robeža			

Ārstēšanu var atsākt balstoties uz individuāliem klīniskiem apsvērumiem.

Devas samazināšanu vai pārtraukšanu var apsvērt arī, ja rodas novirzes nieru kanāliņu funkcijas marķieru līmeņos un/vai klīnisku indikāciju gadījumā:

- proteīnūrija (tests jāveic pirms terapijas uzsākšanas un turpmāk reizi mēnesī;
- glikozūrija pacientiem, kuriem nav diabēts un pazemināts kālija, fosfāta, magnija vai urātu līmenis, fosfatūrija, aminoacidoūrija (nepieciešama uzraudzība).

Par nieru tubulopātiju galvenokārt ziņots bērniem un pusaudžiem ar beta-talasēmiju, kuri ārstēti ar EXJADE.

Pacienti jānosūta pie nieru speciālista, un var apsvērt turpmāku specializētu izmeklēšanu (piemēram, nieru biopsiju), ja, neraugoties uz devas samazināšanu vai pārtraukšanu, rodas sekojošais:

- kreatinīna līmenis serumā paliek nozīmīgi paaugstināts un
- ir pastāvīgas novirzes citos nieru funkcijas marķieru rādītājos (piem., proteīnūrija, Fankoni sindroms).

Aknu funkcijas

Pacientiem, kuri lietoja deferaziroksu, veicot aknu funkciju pārbaudes, novēroja rādītāju palielināšanos. Pēcreģistrācijas periodā ziņoja par aknu mazspējas gadījumiem, daži no tiem bija ar letālu iznākumu. Pacientiem, kurus ārstē ar deferaziroksu, galvenokārt bērniem, var attīstīties smagas aknu mazspējas formas, kas saistītas ar izmainītu apziņas līmeni hiperamonēmiskas encefalopātijas dēļ. Pacientiem, kuriem Exjade terapijas laikā attīstās neizskaidrojamas psihiskā stāvokļa izmaiņas, ieteicams apsvērt hiperamonēmiskas encefalopātijas iespēju un jānosaka amonija līmenis. Jāuzrauga, lai pacientiem, kuriem ir šķidruma zudums (kā caureja vai vemšana), galvenokārt bērniem ar akūtu slimību, tiktu nodrošināta pietiekīga šķidruma uzņemšana. Lielākajai daļai pacientu, kuriem attīstījās

aknu mazspēja, tika konstatētas vairākas smagas blakusslimības, tai skaitā jau esošas hroniskas aknu slimības (tai skaitā ciroze un C hepatīts) un vairāku orgānu mazspēja. Nevar fizslēgt deferaziroksu kā slimību veicinoša vai pasliktinoša faktora lomu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Seruma transamināžu, bilirubīna un sārmainās fosfatāzes pārbaudes ieteicams veikt pirms ārstēšanas uzsākšanas, katru 2. nedēļu pirmā mēneša laikā pēc terapijas uzsākšanas un pēc tam reizi mēnesī. Ja novēro persistējošu un progresējošu seruma transamināžu līmeņa paaugstināšanos, ko nevar attiecināt uz citiem cēloņiem, EXJADE lietošana ir jāpārtrauc. Kad noskaidrots aknu funkcionālo testu noviržu cēlonis vai, kad šo rādītāju līmenis ir normalizējies, uzmanīgi var apsvērt ārstēšanas atsākšanu ar mazāku devu, ko pēc tam devu var pakāpeniski palielināt.

EXJADE nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc Child-Pugh) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4. tabula Kopsavilkums par ieteikumiem drošuma kontrolei

Pārbaude	Biežums
Kreatinīna līmenis serumā	Pirms ārstēšanas sākšanas divas reizes. Katru nedēļu pirmā mēneša laikā pēc terapijas uzsākšanas vai pēc devas izmaiņām (tostarp zāļu formas maiņas). Pēc tam katru mēnesi.
Kreatinīna klīrenss un/vai cistatīna C līmenis plazmā	Pirms ārstēšanas uzsākšanas. Katru nedēļu pirmā mēneša laikā pēc terapijas uzsākšanas vai pēc devas izmaiņām (tostarp zāļu formas maiņas). Pēc tam katru mēnesi.
Proteīnūrija	Pirms ārstēšanas uzsākšanas. Turpmāk katru mēnesi.
Citi nieru tubulārās funkcijas marķieri (piemēram, glikozūrija pacientiem, kuriem nav cukura diabēta, un zems kālija, fosfātu, magnija vai urātu līmenis serumā, fosfatūrija, aminoacidūrija)	Nepieciešamības gadījumā.
Seruma transamināžu, bilirubīna un sārmainās fosfatāzes līmenis	Pirms ārstēšanas sākšanas. Katru 2. nedēļu pirmā mēneša laikā. Pēc tam katru mēnesi.
Dzirdes un redzes pārbaude	Pirms ārstēšanas sākšanas. Pēc tam katru gadu.
Ķermeņa masa, augums un seksuālā attīstība	Pirms ārstēšanas uzsākšanas. Katru gadu pediatriiskajiem pacientiem.

Pacientiem ar īsu sagaidāmo dzīvildzi (piemēram, ar paaugstinātu mielodisplastiskā sindroma risku), un it īpaši ar blakusslimībām, kas palielina nevēlamo blakusparādību risku, ieguvums no EXJADE lietošanas var būt ierobežots un var nepārsniegt iespējamo risku. Tādēļ šiem pacientiem ārstēšana ar EXJADE nav ieteicama.

Piesardzība jāievēro gados vecākiem pacientiem saistībā ar palielinātu nevēlamo blakusparādību (it īpaši caurejas) attīstības risku.

Dati par bērniem ar asins pārliešanu nesaistītu talasēmiju ir ļoti ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tādēļ pediatriiskie pacienti ārstēšanas laikā ar EXJADE rūpīgi jākontrolē, vai neattīstās nevēlamās blakusparādības un jākontrolē dzelzs slodze. Turklāt, pirms ārstēšanas ar EXJADE uzsākšanas

bērniem ar izteiktu dzelzs pārslodzi un asins pārliešanu nesaistītu talasēmiju, ārstam jābūt informētam, ka ilgstošas ārstēšanas ietekme šiem pacientiem šobrīd nav zināma.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Saņemti ziņojumi par čūlu veidošanos un asiņošanu kuņģa-zarnu trakta augšējā daļā pacientiem, tai skaitā bērniem un pusaudžiem, kuri tika ārstēti ar deferaziroksu. Dažiem pacientiem tika konstatētas vairākas čūlas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir saņemti ziņojumi par kuņģa čūlas komplikācijām ar perforāciju kuņģa-zarnu traktā. Ziņots arī par nāves gadījumiem, ko izraisījusi asiņošana kuņģa-zarnu traktā, it īpaši gados vecākiem pacientiem ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem un/vai zemu trombocītu skaitu asinīs. Ārstēšanas laikā ar EXJADE ārstiem un pacientiem jāseko līdzi, vai neattīstās pazīmes un simptomi, kas liecinātu par čūlu veidošanos un asiņošanu kuņģa-zarnu traktā. Gadījumā, ja attīstās čūlas vai asiņošana kuņģa-zarnu traktā, EXJADE lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāveic izmeklēšana un jāuzsāk papildus ārstēšana. Piesardzība jāievēro pacientiem, kuri lieto EXJADE kopā ar vielām, kam ir zināma čūlu izraisīša iedarbība, piemēram NPL (nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem), kortikosteroīdiem vai perorālajiem bisfosfonātiem, pacientiem, kuri lieto EXJADE kopā ar antikoagulantiem un pacientiem, kuriem trombocītu skaits ir mazāks par $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ādas bojājumi

Ārstēšanas laikā ar EXJADE var parādīties ādas izsitumi. Vairumā gadījumu izsitumi izzūd spontāni. Gadījumos, kad var būt nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana, ārstēšanu var atsākt pēc izsitumu izzušanas ar mazāku devu, pēc tam to pakāpeniski palielinot. Smagos gadījumos terapiju drīkst atsākt kombinācijā ar īslaicīgu perorālo steroīdu lietošanu. Ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (SCARs – severe cutaneous adverse reactions), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (*Stevens-Johnson syndrome* -SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (*toxic epidermal necrolysis* - TEN) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS - *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), kas var būt dzīvību apdraudoša vai letāla. Ja ir aizdomas par SCAR, EXJADE lietošana nekavējoties jāpārtrauc un to nedrīkst atsākt. Izrakstot zāles, pacienti jāinformē par smagu ādas reakciju pazīmēm un simptomiem, un rūpīgi jāuzrauga.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Saņemti ziņojumi par smagām paaugstinātas jutības reakcijām (piemēram, anafilaksi un angioedēmu) pacientiem, kuri lietoja deferaziroksu. Vairumā gadījumu reakcijas attīstījās pirmā mēneša laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja attīstās šādas reakcijas, EXJADE lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša medicīniska iejaukšanās. Pacienti, kuriem ir bijusi paaugstinātas jutības reakcija, deferaziroksu nedrīkst atsākt lietot anafilaktiskā šoka riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Redzes un dzirdes traucējumi

Ziņots par dzirdes (dzirdes pavājināšanās) un redzes (lēcas apduļķošanās) traucējumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas sākšanas un pēc tam ar regulāriem starplaikiem (ik pēc 12 mēnešiem) ieteicams veikt dzirdes un redzes pārbaudi (tostarp fundoskopiju). Ja terapijas laikā tiek atklāti traucējumi, var apsvērt devas samazināšanu vai zāļu lietošanas pārtraukšanu.

Izmaiņas asinsainā

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par leukopēnijas, trombocitopēnijas vai pancitopēnijas gadījumiem (vai šo citopēniju paasinājuma gadījumiem) un anēmijas paasinājuma gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar deferaziroksu. Lielākajai daļai šo pacientu bija iepriekš diagnosticētas hematoloģiskas slimības, kas bieži tika saistītas ar kaulu smadzeņu mazspēju. Tomēr nevar izslēgt zāļu ietekmi kā pacienta stāvokli pasliktinošu vai slimību veicinošu faktoru. Pacientiem, kuriem attīstās neizskaidrojama citopēnija, jāapsver iespēja pārtraukt zāļu lietošanu.

Citi ieteikumi

Seruma feritīnu ieteicams pārbaudīt katru mēnesi, lai novērtētu pacienta atbildes reakciju uz terapiju un izvairītos no pārmērīgas helātu veidošanās (skatīt 4.2. apakšpunktu). Terapijas laikā, kad pacients saņem lielas deferaziroksa devas un kad seruma feritīna līmenis ir tuvu mērķa robežai, ieteicama devas samazināšana vai nieru un aknu funkcijas un seruma feritīna līmeņa ciešāka uzraudzība. Ja seruma feritīna līmenis pastāvīgi ir zemāks nekā $500\,\mu\text{g/l}$ (ar asins pārliešanu saistīta dzelzs pārslodze) vai

zemāks nekā 300 µg/l (ar asins pārliešanu nesaistīti talasēmijas sindromi), jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

Jāreģistrē katras seruma kreatinīna, seruma feritīna un seruma transamināžu pārbaudes rezultāti un regulāri jāveic izmaiņu analīze.

Divos klīniskajos pētījumos, kuros bērni tika ārstēti ar deferaziroksu laika periodā līdz 5 gadiem, augšanas un seksuālās attīstības traucējumi netika novēroti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tomēr vispārējas piesardzības nolūkos bērniem ar asins pārliešanas izraisītu hronisku dzelzs pārslodzi pirms ārstēšanas uzsākšanas un ar regulāriem starplaikiem (ik pēc 12 mēnešiem) jāpārbauda ķermeņa masa, augums un seksuālā attīstība.

Smagas dzelzs pārslodzes izraisīta komplikācija ir sirdsdarbības traucējumi. Pacienti ar smagu dzelzs pārslodzi, kuri ilgstoši tiek ārstēti ar EXJADE, nepieciešams veikt sirds funkciju kontroli.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Deferaziroksa lietošanas drošums kombinācijā ar citiem dzelzs helātiem nav noskaidrots. Tādēļ to nedrīkst kombinēt ar citiem dzelzs helātus veidojošiem līdzekļiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar uzturu

Deferaziroksa apvalkoto tablešu C_{max} , lietojot to kopā ar taukvielām bagātu maltīti, palielinās (par 29%). EXJADE apvalkotās tabletes jālieto vai nu tukšā dūšā vai kopā ar vieglu maltīti, vēlams katru dienu vienā un tajā pašā laikā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Vielas, kas var samazināt EXJADE sistēmisko iedarbību

Deferaziroksa metabolismā piedalās uridīndifosfātglikuroniltransferāzes (UGT) enzīmi. Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, deferaziroksa (viena deva pa 30 mg/kg, disperģējamo tablešu formā) lietošana kopā ar spēcīgu UGT inducētāju rifampicīnu (atkārtotas devas pa 600 mg/dienā) samazināja deferaziroksa iedarbību par 44% (90% TI: 37% - 51%). Tādēļ EXJADE lietošana kopā ar spēcīgiem UGT inducētājiem (piemēram, rifampicīnu, karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, ritonavīru) var samazināt EXJADE efektivitāti. Pirms un pēc kombinācijas lietošanas pacientam nepieciešams veikt seruma feritīna līmeņa kontroli, un nepieciešamības gadījumā jāpielāgo EXJADE devas.

Mehāniskā pētījumā, kurā tika noteikta enterohepatiskās reciklēšanās pakāpe,olestiramīns ievērojami samazināja deferaziroksa iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar midazolāmu un citām vielām, ko metabolizē CYP3A4

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, deferaziroksa disperģējamo tablešu lietošana kopā ar midazolāmu (CYP3A4 substrātu) samazināja midazolāma iedarbību par 17% (90% TI: 8% - 26%). Klīniskajā praksē šī mijiedarbība varētu būt izteiktāka. Tādēļ, saistībā ar iespējamo iedarbības pavājināšanos, lietojot deferoksamīnu kopā ar vielām, ko metabolizē CYP3A4 (piemēram, ciklosporīnu, simvastatīnu, hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem, bepridīlu, ergotamīnu) jāievēro piesardzība.

Mijiedarbība ar repaglinīdu un citām vielām, ko metabolizē CYP2C8

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, lietojot deferaziroksu, kas ir vidēji spēcīgs CYP2C8 inhibitors, (30 mg/kg/dienā, disperģējamo tablešu formā) kopā ar CYP2C8 substrātu repaglinīdu (vienā devā pa 0,5 mg), repaglinīda AUC palielinājās 2,3 reizes (90% TI [2,03-2,63]) un C_{max} palielinājās attiecīgi 1,6 reizes (90% TI [1,42-1,84]). Tā kā nav veikti mijiedarbības pētījumi ar repaglinīda devām augstākām par 0,5 mg, jāizvairās no deferaziroksa lietošanas kopā ar repaglinīdu. Ja šīs zāles jālieto

kopā, nepieciešams veikt rūpīgu glikozes līmeņa kontroli (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nevar izslēgt mijiedarbību starp deferaziroksu un citiem CYP2C8 substrātiem, kā paklitaksels.

Mijiedarbība ar teofilīnu un citām vielām, ko metabolizē CYP1A2

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, lietojot deferaziroksu kā CYP1A2 inhibitoru (atkārtotas devas pa 30 mg/kg/dienā, disperģējamo tablešu formā) kopā ar CYP1A2 substrātu teofilīnu (viena deva pa 120 mg), teofilīna AUC palielinājās par 84% (90% TI: 73% līdz 95%). Vienas devas C_{max} netika ietekmēta, tomēr devas lietojot ilgstoši, sagaidāma teofilīna C_{max} palielināšanās. Tādēļ deferaziroksa lietošana kopā ar teofilīnu nav ieteicama. Ja deferazirokss tiek lietots kopā ar teofilīnu, jāapsver iespēja kontrolēt teofilīna koncentrāciju asinīs un samazināt teofilīna devu. Nevar izslēgt mijiedarbību starp deferaziroksu un citiem CYP1A2 substrātiem. Lietojot vielas, kuras galvenokārt metabolizē CYP1A2 un kurām ir šaurs terapeitiskās darbības platums (piemēram, klozapīnu, tizanidīnu), jāpiemēro tādi paši nosacījumi kā lietojot teofilīnu.

Cita informācija

Deferaziroksa lietošana vienlaicīgi ar alumīniju saturošiem antacīdiem līdzekļiem nav formāli pētīta. Lai gan deferaziroksa afinitāte pret alumīniju ir zemāka nekā pret dzelzi, deferaziroksa tabletes nav ieteicams lietot kopā ar alumīniju saturošiem antacīdiem līdzekļiem.

Lietojot deferaziroksu kopā ar vielām, kam ir zināma čūlu izraisošā iedarbība, piemēram NPL (tai skaitā acetilsalicilskābi lielās devās), kortikosteroīdiem vai perorālajiem bisfosfonātiem, palielinās kuņģa-zarnu trakta toksicitātes risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Deferaziroksa lietošana kopā ar antikoagulantiem palielina arī kuņģa-zarnu trakta asiņošanas risku. Lietojot deferaziroksu kombinācijā ar šīm vielām, nepieciešams veikt rūpīgu klīnisku novērošanu.

Vienlaicīga deferaziroksa un busulfāna lietošana izraisīja busulfāna iedarbības palielināšanos (AUC), bet mijiedarbības mehānisms joprojām nav skaidrs. Ja iespējams, pirms devas pielāgošanas jāveic farmakokinētikas (AUC, klīrensa) izvērtēšana ar busulfāna testa devu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Klīniskie dati par deferaziroksa lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda daļēju reproduktīvo toksicitāti mātei toksiskās devās (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Piesardzības dēļ ieteicams nelietot EXJADE grūtniecības laikā, ja vien tas nav noteikti nepieciešams.

EXJADE var samazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā EXJADE lietošanas laikā ieteicams izmantot papildus vai alternatīvu nehormonālu kontracepcijas metodi.

Barošana ar krūti

Pētījumos ar dzīvniekiem atklāts, ka deferazirokss ātri un ekstensīvi izdalās mātes pienā. Ietekme uz pēcnācējiem netika novērota. Nav zināms, vai deferazirokss izdalās mātes pienā cilvēkam. EXJADE lietošanas laikā bērna barošana ar krūti nav ieteicama.

Fertilitāte

Auglības dati cilvēkam nav pieejami. Dzīvniekiem netika novērota nelabvēlīga ietekme uz tēviņu un mātīšu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

EXJADE maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuri izjūt retāk sastopamo blakusparādību reiboni, jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos ilgstošas ārstēšanas ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm laikā pieaugušajiem un bērniem biežāk novērotās blakusparādības ir kuņģa-zarnu trakta traucējumi (pārsvarā slikta dūša, vemšana, caureja un sāpes vēderā) un ādas izsitumi. Ziņojumi par caureju biežāk saņemti no bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem un no gados vecākiem cilvēkiem. Šīs reakcijas ir atkarīgas no devas, parasti ir vieglas vai vidēji smagas, pārejošas un vairumā gadījumu izzūd, pat ja ārstēšana tiek turpināta.

Klīnisko pētījumu laikā 36% pacientu konstatēja no devas atkarīgu seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos, kas vairumā gadījumu palika normas robežās. Pirmā ārstēšanās gada laikā gan pediatriem, gan pieaugušiem pacientiem ar bēta-talasēmiju un dzelzs pārslodzi novēroja vidējā kreatinīna klīrensa samazināšanos, bet ir pierādījumi, ka sekojošajos ārstēšanās gados tas vairāk nesamazinās. Ir ziņots par aknu transamināžu līmeņa palielināšanos. Ieteicams drošuma uzraudzības plāns nieru un aknu rādītājiem. Dzirdes (pavājināta dzirde) un redzes (lēcas apduļķošanās) traucējumi ir retāk sastopami, un ir ieteicamas ikgadējas pārbaudes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (SCARs), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) saistībā ar Exjade lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk blakusparādības sakārtotas, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

5. tabula

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Nav zināmi:	Pancitopēnija ¹ , trombocitopēnija ¹ , anēmijas paasinājums ¹ , neitropēnija ¹
Imūnās sistēmas traucējumi	
Nav zināmi:	Paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā anafilaktiskas reakcijas un angioedēma) ¹
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Nav zināmi:	Metabolā acidoze ¹
Psihiskie traucējumi	
Retāk:	Trauksme, miega traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži:	Galvassāpes
Retāk:	Reibonis
Acu bojājumi	
Retāk:	Katarakta, makulopātija
Reti:	Redzes nerva iekaisums
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk:	Kurlums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Retāk:	Laringeālas sāpes
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži:	Caureja, aizcietējums, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, vēdera pūšanās, dispepsija
Retāk:	Asiņošana kuņģa-zarnu traktā, kuņģa čūla (tai skaitā vairākas čūlas), divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastrīts
Reti:	Ezofagīts
Nav zināmi:	Kuņģa-zarnu trakta perforācija ¹ , akūts pankreatīts ¹

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Bieži:	Paaugstināts transamināžu līmenis
Retāk:	Hepatīts, holelitiāze
Nav zināmi:	Aknu mazspēja ^{1, 2}

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži:	Izsitumi, nieze
Retāk:	Pigmentācijas traucējumi
Reti:	Zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)
Nav zināmi:	Stīvensa-Džonsona sindroms ¹ , hipersensitivitātes vaskulīts ¹ , nātrene ¹ , <i>erythema multiforme</i> ¹ , alopecija ¹ , toksiska epidermas nekrolīze (TEN) ¹

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Ļoti bieži:	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Bieži:	Proteīnūrija
Retāk:	Nieru kanāliņu darbības traucējumi ² (iegūts <i>Fanconi</i> sindroms), glikozūrija
Nav zināmi:	Akūta nieru mazspēja ^{1, 2} , tubulointersticiāls nefrīts ¹ , nefrolitiāze ¹ , nieru kanāliņu nekroze ¹

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retāk:	Pireksija, tūska, nogurums
--------	----------------------------

¹ Ziņojumi par blakusparādībām saņemti pēc-reģistrācijas periodā. Šie ziņojumi ir balstīti uz spontānajiem ziņojumiem, kuriem ne vienmēr ir iespējams precīzi noteikt blakusparādību biežumu vai cēloņsakarību saistībā ar lietotajām zālēm.

² Ziņots par smagiem gadījumiem, kas saistīti ar izmainītu apziņas līmeni hiperamonēmiskas encefalopātijas dēļ.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Aptuveni 2% pacientu novēroja žultsakmeņu veidošanos un ar tiem saistītus aknu darbības traucējumus. Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos kā zāļu blakusparādību novēroja aptuveni 2% pacientu. Transamināžu līmeņa paaugstināšanās vairāk nekā 10 reizi virs normas augšējās robežas, kas liecināja par hepatītu, tika novērota retāk (0,3%). Pēc-reģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par aknu mazspējas gadījumiem, dažos gadījumos ar letālu iznākumu, saistībā ar deferaziroksa lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc-reģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par metabolās acidozes gadījumiem. Vairumam šo pacientu tika novēroti nieru darbības traucējumi, nieru tubulopātija (*Fanconi* sindroms) vai caureja, vai stāvokļi, kad kā zināma komplikācija attīstās skābju-sārmu līdzsvara traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Bija novēroti smaga, akūta pankreatīta gadījumi bez dokumentētiem žultsceļu darbības traucējumiem. Tāpat kā lietojot citus dzelzs helātus veidojošus līdzekļus, ar deferaziroksu ārstētiem pacientiem retāk novērota dzirdes pavājināšanās un lēcas apduļķošanās (agrīna katarakta) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kreatinīna klīrenss asins pārliešanas izraisītas dzelzs pārslodzes gadījumā

Retrospektīvā metaanalīzē par 2 102 pieaugušiem un pediatrikiem pacientiem ar bēta-talasēmiju un asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi, kurus ārstēja ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm divos randomizētos un četros atvērta tipa pētījumos līdz pieciem gadiem ilgi, pirmā ārstēšanās gada laikā novēroja vidējā kreatinīna klīrensa samazināšanos par 13,2% pieaugušiem pacientiem (95% TI: -14,4% līdz -12,1%; n=935) un 9,9% (95% TI: -11,1% līdz -8,6%; n=1 142) pediatrikiem pacientiem. 250 pacientiem, kurus novēroja līdz piecus gadus ilgi, nekonstatēja turpmāku vidējā kreatinīna klīrensa līmeņa samazināšanos.

Klīniskais pētījums pacientiem ar asins pārliešanu nesaistītu talasēmijas sindromu gadījumā

1 gada pētījumā pacientiem ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem un dzelzs pārslodzi (deferaziroksa disperģējamās tabletes 10 mg/kg/dienā), visbiežāk novērotās, ar pētāmo zāļu lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības bija caureja (9,1%), izsitumi (9,1%) un slikta dūša (7,3%). Attiecīgi 5,5% un 1,8% pacientu ziņots par izmaiņām seruma kreatinīna un kreatinīna klīrensa vērtībās. 1,8% pacientu ziņots par aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos vairāk nekā 2 reizes, salīdzinot ar sākumstāvokli, un 5 reizes pārsniedzot augšējo normas robežu.

Pediatriskā populācija

Dīvos klīniskajos pētījumos, kuros bērni tika ārstēti ar deferaziroksu laika periodā līdz 5 gadiem, augšanas un seksuālās attīstības traucējumi netika novēroti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem biežāk nekā gados vecākiem pacientiem ziņots par caureju.

Par nieru tubulopātiju galvenokārt ziņots bērniem un pusaudžiem ar bēta talasēmiju, kurus ārstēja ar deferaziroksu. Pēcregistrācijas periodā ziņots par metabolās acidozes rašanos proporcionāli lielā skaitā gadījumu bērniem saistībā ar *Fanconi* sindromu.

Ziņots par akūtu pankreatītu, galvenokārt bērniem un pusaudžiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Akūtas pārdozēšanas agrīnas pazīmes ir gremošanas sistēmas darbības traucējumi, piemēram, sāpes vēderā, caureja, slikta dūša un vemšana. Ziņots par aknu un nieru darbības traucējumiem, tajā skaitā paaugstinātu aknu enzīmu līmeni un paaugstinātu kreatinīna līmeni, kas bija atgriezeniski pēc terapijas pārtraukšanas. Kļūdaini lietota vienreizēja 90 mg/kg deva izraisīja Fankoni sindromu, kas pēc terapijas beigām tika izārstēts.

Deferaziroksam nav specifiska antidota. Var lietot gan standarta pārdozēšanas ārstēšanas procedūras, gan simptomātisku ārstēšanu, atbilstoši medicīniskajām vajadzībām.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dzelzs helātus veidojošas zāļu vielas, ATĶ kods: V03AC03.

Darbības mehānisms

Deferazirokss ir perorāli lietojams aktīvs dzelzs helātus veidojošs līdzeklis, kam piemīt izteikta selektivitāte pret dzelzi (III). Tas ir trīsvērtīgs ligands ar lielu afinitāti pret dzelzi, ar ko saistās attiecībā 2:1. Deferazirokss veicina dzelzs izvadīšanu, galvenokārt ar izkārnījumiem. Deferaziroksam ir zema afinitāte pret cinku un varu, un tas neizraisa pastāvīgi zemu šo metālu līmeni serumā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Dzelzs līdzsvara metabolisma pētījumā pieaugušajiem talasēmijas slimniekiem ar pārmērīgu dzelzs daudzumu deferaziroksa 10, 20 un 40 mg/kg dienas devas (disperģējamo tablešu formā) izraisīja ekskreciju vidēji tīrā veidā attiecīgi 0,119, 0,329 un 0,445 mg Fe/kg ķermeņa masas dienā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskie efektivitātes pētījumi ir veikti ar EXJADE disperģējamajām tabletēm (turpmāk sauktas par “deferaziroksu”). Salīdzinot ar deferaziroksa disperģējamo tablešu formu, deferaziroksa apvalkoto tablešu deva ir par 30% mazāka nekā deferaziroksa disperģējamo tablešu deva, noapaļojot līdz tuvākajai veselajai tabletei (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Deferazirokss pētīts 411 pieaugušajiem (vecumā ≥ 16 g.) un 292 bērniem (vecumā no 2 līdz <16 g.) ar hronisku dzelzs pārslogdi asins pārliešanas dēļ. No bērniem 52 bija vecumā no 2 līdz 5 gadiem. Pamatslimības, kuru dēļ bija nepieciešama pārliešana, bija bēta talasēmija, sirpjveida šūnu anēmija un

citas iedzimtas un iegūtas anēmijas (mielodisplastiski sindromi [MDS], *Diamond-Blackfan* sindroms, aplastiskā anēmija un citas ļoti reti sastopamas anēmijas).

Ikdienu ārstēšana ar 20 un 30 mg/kg deferaziroksa disperģējamo tablešu devām vienu gadu pieaugušajiem un bērniem ar bēta talasēmiju, kuriem bieži tika veikta asins pārliešana, izraisīja kopīgā organisma dzelzs indikatoru līmeņa pazemināšanos; dzelzs koncentrācija aknās samazinājās attiecīgi vidēji par aptuveni -0,4 un -8,9 mg Fe/g aknu (biopsijas sausā masa (dw)), un seruma feritīns samazinājās vidēji attiecīgi par aptuveni -36 un -926 μg/l. Lietojot tādas pašas devas dzelzs izvadīšanas attiecība pret dzelzs uzņemšanu bija attiecīgi 1,02 (norāda tīro dzelzs līdzsvaru) un 1,67 (norāda tīro dzelzs izvadīšanu). Deferazirokss izraisīja līdzīgu atbildes reakciju pacientiem ar palielinātu dzelzs daudzumu un citām anēmijām. 10 mg/kg dienas deva (disperģējamo tablešu formā) vienu gadu varēja uzturēt dzelzs līmeni aknās un seruma feritīna līmeni un izraisīt tīrā dzelzs līdzsvaru pacientiem, kuri saņēma biežas asins pārliešanas vai apmaiņas transfūzijas. Seruma feritīns, kas tika novērtēts ikmēneša pārbaudēs, parādīja aknu dzelzs koncentrācijas pārmaiņas, liecinot, ka seruma feritīna pārmaiņu virzienu var izmantot, lai kontrolētu atbildes reakciju uz ārstēšanu. Neliels klīnisko datu apjoms (29 pacienti ar sākotnēji normālu sirds funkciju), kas iegūts ar kodolmagnētisko rezonansi (KMR), liecina, ka ārstēšana ar deferaziroksu pa 10-30 mg/kg/dienā (disperģējamo tablešu formā) 1 gadu var samazināt arī dzelzs līmeni sirdī (vidēji KMR T2* palielinājās no 18,3 līdz 23,0 milisekundēm).

Pivotalā salīdzinošā pētījumā, kurā piedalījās 586 pacienti ar bēta talasēmiju un asins transfūziju izraisītu dzelzs pārslodzi, kopējās pacientu grupas analīze neapstiprināja aizdomas, ka deferaziroksa disperģējamās tablete būtu mazāk efektīvas nekā deferoksamīns. Veicot šī pētījuma *post-hoc* analīzi tika noskaidrots, ka pacientu apakšgrupā ar dzelzs jonu koncentrāciju aknās ≥ 7 mg Fe/g sausā svara, kuri tika ārstēti ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm (20 un 30 mg/kg) vai deferoksamīnu (35 līdz ≥ 50 mg/kg), tika sasniegta pietiekama efektivitāte. Tomēr pacientu apakšgrupā ar dzelzs jonu koncentrāciju aknās < 7 mg Fe/g sausā svara, kuri tika ārstēti ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm (5 un 10 mg/kg) vai deferoksamīnu (20 līdz 35 mg/kg), pietiekama efektivitāte netika sasniegta sakarā ar divu helātu dozēšanas disbalansu. Šis disbalanss radās, jo pacientiem, kuri tika ārstēti ar deferoksamīnu tika atļauts turpināt lietot to devu, ko viņi lietoja pirms klīniskā pētījuma, pat ja tā pārsniedza protokolā atzīmēto devu. No 56 pacientiem, jaunākiem par 6 gadiem, kuri piedalījās pivotalajā pētījumā, 28 pacienti saņēma deferaziroksa disperģējamās tabletes.

Preklīniskajos un klīniskajos pētījumos tika pierādīts, ka deferaziroksa disperģējamās tabletes ir tikpat aktīvas kā deferoksamīns, lietojot devu attiecībā 2:1 (piemēram, deferaziroksa disperģējamo tablešu devu, kas skaitliski atbilst pusei deferoksamīna devas). Deferaziroksa apvalkotajām tabletēm var apsvērt devu attiecību 3:1 (piemēram, deferaziroksa apvalkojamo tablešu devu, kas skaitliski atbilst vienai trešajai daļai deferoksamīna devas). Tomēr šis dozēšanas ieteikums klīniskajos pētījumos netika perspektīvi novērtēts.

Bez tam, pacientiem ar dzelzs jonu koncentrāciju aknās ≥ 7 mg Fe/g sausā svara un vairākām reti sastopamām anēmijām vai sirpjveida anēmiju, deferaziroksa disperģējamās tabletes devās līdz pat 20 un 30 mg/kg izraisīja dzelzs koncentrācijas aknās un seruma feritīna līmeņa pazemināšanos, kas bija salīdzināms ar rezultātiem bēta talasēmijas pacientiem.

Nejaušinātu, placebo kontrolētu pētījumu veica 225 pacientiem ar MDS (zema/vidēja-1 riska) un asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi. Pētījuma rezultāti liecina, ka deferaziroksam ir pozitīva ietekme uz dzīvildzi bez slimības (*event-free survival* - EFS, kompleksais mērķa kritērijs, ieskaitot sirds vai aknu slimību gadījumus bez letāla iznākuma) un seruma feritīna līmeni. Drošuma profils bija atbilstošs iepriekš veiktiem pētījumiem pieaugušiem pacientiem ar MDS.

Pediatrikajiem pacientiem vecumā no 2 līdz < 6 gadiem, salīdzinot ar kopējo pieaugušo un vecāku pediatriko populāciju, 5 gadus ilgā novērošanas pētījumā, kurā 267 bērni ar asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi vecumā no 2 līdz < 6 gadiem (iekļaušanas brīdī) saņēma deferaziroksu, nebija klīniski nozīmīgas atšķirības Exjade drošuma un panesamības profilā, ieskaitot kreatinīna līmeņa serumā paaugstināšanos par $> 33\%$ un virs normas augšējās robežas ≥ 2 secīgās vizītēs (3,1%), kā arī alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanos vairāk kā 5 reizes virs augšējās normas

robežas (4,3%). No 145 pacientiem, kuri pabeidza pētījumu, par atsevišķiem ALAT un aspartāminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās gadījumiem ziņoja attiecīgi 20,0% un 8,3%.

Lai izvērtētu deferaziroksa apvalkoto tablešu un disperģējamo tablešu drošumu, 173 pieaugušos un pediatrikos pacientus ar asins pārliešanu izraisītu dzelzs pārslodzi vai mielodisplastisko sindromu pētījumā ārstēja 24 nedēļas. Apvalkotajām tabletēm un disperģējamajām tabletēm novēroja salīdzināmu drošuma profilu.

Tika veikts atklāts, attiecībā 1:1 randomizēts pētījums, kurā piedalījās 224 bērni vecumā no 2 līdz <18 gadiem ar asins pārliešanas atkarīgu anēmiju un dzelzs pārslodzi, lai novērtētu ārstēšanas līdzestību, efektivitāti un drošumu deferaziroksa granulu formai salīdzinājumā ar disperģējamo tablešu formu. Pētījumā lielākajai daļai pacientu (142, 63,4%) bija bēta talasēmija, 108 (48,2%) pacientiem iepriekš nebija veikta dzelzs helātus veidojoša terapija (DHT) (vecuma mediāna 2 gadi, 92,6% vecumā no 2 līdz <10 gadiem) un 116 (51,8%) iepriekš bija veikta DHT (vecuma mediāna 7,5 gadi, 71,6% vecumā no 2 līdz <10 gadiem), no kuriem 68,1% iepriekš bija saņēmuši deferaziroksu. Primārajā analizē, kas veikta DHT iepriekš nesaņēmušajiem pacientiem pēc 24 nedēļu ārstēšanas, līdzestības rādītājs bija attiecīgi 84,26% un 86,84% deferaziroksa disperģējamo tablešu grupā un deferaziroksa granulu grupā bez statistiski nozīmīgas atšķirības. Tāpat nebija statistiski nozīmīgas atšķirības vidējo vērtību izmaiņās no sākotnējām seruma feritīna (SF) vērtībām starp abām terapijas grupām (-171,52 µg/l [95% TI: -517,40; 174,36] disperģējamām tabletēm [DT] un 4,84 µg/l [95% TI: -333,58; 343,27] granulām, atšķirība starp vidējām vērtībām [granulas – DT] 176,36 µg/l [95% TI: -129,00; 481,72], divpusējā p-vērtība = 0,25). Pētījumā secināts, ka ārstēšanas līdzestība un efektivitāte neatšķīrās starp deferaziroksa granulām un deferaziroksa disperģējamo tablešu grupām dažādos laika punktos (24 un 48 nedēļas). Drošuma profils kopumā bija salīdzināms starp granulām un disperģējamām tablešu formām.

Pacientiem ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem un dzelzs pārslodzi ārstēšana ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm tika izvērtēta 1 gadu ilgā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā. Pētījumā tika salīdzināta divu grupu (sākušdevas 5 un 10 mg/kg/dienā, 55 pacienti katrā grupā) ārstēšanas ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm efektivitāte, salīdzinot ar placebo (56 pacienti). Pētījumā tika iekļauti 145 pieaugušie un 21 pediatrijas pacienti. Primārais efektivitātes parametrs bija dzelzs koncentrācijas aknās (LIC) izmaiņas salīdzinot ar sākumstāvokli pēc 12 mēnešu ārstēšanas. Viens no sekundārajiem efektivitātes parametriem bija seruma feritīna līmeņa izmaiņas laika posmā no sākumstāvokļa līdz ceturtajam ceturksnim. Ar sākušdevu 10 mg/kg/dienā deferaziroksa disperģējamās tabletes izraisīja kopējā dzelzs daudzuma organismā indikatoru samazināšanos. Vidēji dzelzs koncentrācija aknās samazinājās par 3,80 mg Fe/g dw pacientiem, kuri tika ārstēti ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm (sākušdeva 10 mg/kg/dienā), un palielinājās par 0,38 mg Fe/g dw pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo ($p<0,001$). Vidēji seruma feritīna līmenis pazeminājās par 222,0 µg/l pacientiem, kuri tika ārstēti ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm (sākušdeva 10 mg/kg/dienā), un paaugstinājās par 115 µg/l pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo ($p<0,001$).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

EXJADE apvalkotās tabletes uzrāda lielāku biopieejamību, salīdzinot ar EXJADE disperģējamo zāļu formu. Pēc zāļu stipruma pielāgošanas tukšā dūšā apvalkoto tablešu zāļu formas (360 mg) vidējais plazmas koncentrācijas zemlīknes laukums (AUC) bija ekvivalents EXJADE disperģējamajām tabletēm (500 mg). C_{max} palielinājās par 30% (90% TI: 20,3% - 40,0%), tomēr klīniskās iedarbības/atbildes reakcijas analīze neuzrādīja šī palielinājuma klīniski nozīmīgus efektus.

Uzsūkšanās

Deferazirokss (disperģējamo tablešu formā) pēc iekšķīgas lietošanas maksimālo koncentrāciju plazmā (C_{max}) sasniedz aptuveni 1,5-4 stundu laikā (t_{max}) (laika mediāna). Absolūtais zemlīknes virsmas laukums, kas raksturo deferaziroksa (disperģējamo tablešu formā) bioloģisko pieejamību (AUC) ir aptuveni 70%, salīdzinot ar intravenozo devu. Apvalkoto tablešu absolūtā biopieejamība nav noteikta. Deferaziroksa apvalkoto tablešu biopieejamība bija par 36% lielāka nekā disperģējamajām tabletēm.

Rezultāti no pētījuma par uztura ietekmi, veselīgiem indivīdiem lietojot apvalkotās tabletes tukšā dūšā un ar taukvielām trūcīgu (tauku saturs <10% no kalorijām) vai taukvielām bagātu (tauku saturs >50% no kalorijām) maltīti, liecināja, ka AUC un C_{max} bija nedaudz pazemināts pēc taukvielām trūcīgas maltītes (attiecīgi 11% un 16%). Pēc taukvielām bagātīgas maltītes AUC un C_{max} bija palielināti (attiecīgi 18% un 29%). C_{max} palielināšanās zāļu formas maiņas dēļ un taukvielām bagātīgas maltītes dēļ var kombinēties, tādēļ ieteicams apvalkotās tabletes lietot tukšā dūšā vai ar vieglu maltīti.

Izkliede

Deferazirokss labi (99%) saistās ar plazmas olbaltumiem, gandrīz tikai ar seruma albumīniem, un tam ir neliels izkļiedes tilpums – aptuveni 14 litri pieaugušajiem.

Biotransformācija

Glikuronizācija ir galvenais deferaziroksa metabolisma ceļš, pēc tam notiek izdalīšanās ar žulti. Domājams, ka notiek glikuronīdu dekonjugācija zarnās ar sekojošu reabsorbciju (enterohepatiska reciklēšanās): pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, holestiramīna ievadīšana pēc vienas deferaziroksa devas lietošanas izraisīja deferaziroksa iedarbības (AUC) samazināšanos par 45%.

Deferaziroksu glikuronizē galvenokārt UGT1A1, mazākā mērā UGT1A3. Deferaziroksa CYP450-katalizētais (oksidatīvais) metabolisms cilvēkam ir nenozīmīgs (aptuveni 8%). *In vitro* netika novērota deferaziroksa metabolisma inhibīcija ar hidroksiuurīnvielu.

Eliminācija

Deferazirokss un tā metabolīti galvenokārt tiek izvadīti ar izkārnījumiem (84% no devas). Deferaziroksa un tā metabolītu izvadīšana caur nierēm ir minimāla (8% no devas). Vidējais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir no 8 līdz 16 stundām. Deferaziroksa izvadi ar žulti nodrošina *MRP2* un *MXR (BCRP)*.

Linearitāte/nelinearitāte

Deferaziroksa C_{max} un AUC_{0-24h} pastāvīgas koncentrācijas apstākļos palielinās aptuveni lineāri līdz ar devu. Lietojot vairākkārtējas devas, kopējā iedarbība palielinās ar kumulācijas faktoru 1,3-2,3.

Raksturojums atsevišķām pacientu grupām

Bērni

Pēc atsevišķu un daudzkārtēju devu lietošanas kopējā deferaziroksa iedarbība pusaudžiem (12 - ≤17 g.v.) un bērniem (2 - <12 g.v.) bija mazāka nekā pieaugušiem pacientiem. Par 6 gadiem jaunākiem bērniem kopējā iedarbība bija aptuveni par 50% mazāka nekā pieaugušajiem. Devas tiek individuāli pielāgotas atbilstoši atbildes reakcijai, tāpēc nav paredzamas klīniskas sekas.

Dzimums

Sievietēm ir nedaudz mazāks deferaziroksa šķietamais klīrenss (par 17,5%) nekā vīriešiem. Devas tiek individuāli pielāgotas atbilstoši atbildes reakcijai, tāpēc nav paredzamas klīniskas sekas.

Gados vecāki pacienti

Deferaziroksa farmakokinētika gados vecākiem pacientiem (65 gadus veciem vai vecākiem) nav pētīta.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

Deferaziroksa farmakokinētika pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pētīta. Deferaziroksa farmakokinētiku neietekmēja aknu transamināžu līmenis, kas līdz 5 reizēm pārsniedza normas augšējo robežu.

Klīniskajos pētījumos, lietojot vienreizējas deferaziroksa disperģējamo tablešu 20 mg/kg devas, pacientiem ar viegliem (A klase pēc Child-Pugh) un vidēji smagiem (B klase pēc Child-Pugh) aknu darbības traucējumiem zāļu vidējā iedarbība palielinājās attiecīgi par 16% un 76%, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu funkciju. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deferaziroksa vidējais C_{max} palielinājās par 22%. Vienam pacientam ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc Child-Pugh) iedarbība palielinājās 2,8 reizes (skatīt 4.2. un

4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti vai iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkiem. Galvenās atrades bija toksiska ietekme uz nierēm un lēcas apduļķošanās (katarakta). Līdzīgas atrades tika novērotas jaundzimušajiem un jauniem dzīvniekiem. Toksisko ietekmi uz nierēm uzskata galvenokārt par dzelzs trūkuma sekām dzīvniekiem, kuriem iepriekš nebija dzelzs pārslodzes.

Genotoksicitātes testi *in vitro* bija negatīvi (*Ames* tests, hromosomu aberācijas tests), bet deferazirokss letālās devās ar dzelzi nepiesātinātām žurkām izraisīja kodoliņu veidošanos *in vivo* kaulu smadzenēs, bet ne aknās. Šādu iedarbību nenovēroja iepriekš ar dzelzi piesātinātām žurkām. Deferazirokss nebija kancerogēns, lietojot to žurkām 2 gadu pētījumā, un transgēniskām p53+/- heterozigotām pelēm 6 mēnešu pētījumā.

Toksiskās ietekmes potenciālu uz vairošanos vērtēja žurkām un trušiem. Deferazirokss nebija teratogēns, bet izraisīja skeleta variāciju un nedzīvi dzimušu mazuļu sastopamības palielināšanos žurkām, lietojot lielas devas, kas bija stipri toksiskas ar dzelzi nepārsātinātai mātei. Deferazirokss neizraisīja citu ietekmi uz auglību vai vairošanos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Celuloze, mikrokristāliska

Krospovidons

Povidons

Magnija stearāts

Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens

Poloksamērs

Apvalka materiāls:

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols (4000)

Talks

Indigo karmīna alumīnija krāsviela (E132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVDH/Alumīnija blisteri.

Vienas kastītes iepakojumā 30 vai 90 apvalkotās tabletes vai vairāku kastīšu iepakojumā 300 (10 kastītes ar 30) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EXJADE 90 mg apvalkotās tabletes

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg apvalkotās tabletes

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg apvalkotās tabletes

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2006. gada 28. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 18. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EXJADE 90 mg granulas paciņā
EXJADE 180 mg granulas paciņā
EXJADE 360 mg granulas paciņā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

EXJADE 90 mg granulas
Katra paciņa satur 90 mg deferaziroksa (*deferasiroxum*).

EXJADE 180 mg granulas
Katra paciņa satur 180 mg deferaziroksa (*deferasiroxum*).

EXJADE 360 mg granulas
Katra paciņa satur 360 mg deferaziroksa (*deferasiroxum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Granulas paciņā (granulas)

Baltas vai gandrīz baltas granulas

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

EXJADE ir indicēts biežas asins pārliešanas izraisītas hroniskas dzelzs pārslodzes (≥ 7 ml/kg eritrocītu masas mēnesī) ārstēšanai pacientiem ar bēta talasēmiju vecākiem par 6 gadiem.

EXJADE ir indicēts arī asins pārliešanas izraisītas hroniskas dzelzs pārslodzes ārstēšanai gadījumos, kad deferoksamīna terapija ir kontrindicēta vai nepiemērota sekojošām pacientu grupām:

- pediatriiskajiem pacientiem ar bēta talasēmiju un pārsvarā ar biežas asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi (≥ 7 ml/kg eritrocītu masas mēnesī) vecumā no 2 līdz 5 gadiem,
- pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem ar bēta talasēmiju un pārsvarā ar neregulāru asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi (< 7 ml/kg eritrocītu masas mēnesī), vecākiem par 2 gadiem,
- pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem ar cita veida anēmiju, vecākiem par 2 gadiem.

EXJADE ir indicēts arī hroniskas dzelzs pārslodzes ārstēšanai gadījumos, kad helātus veidojoša terapija ar deferoksamīnu ir kontrindicēta vai nepiemērota par 10 gadiem vecākiem pacientiem ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar EXJADE jāsāk un jāturpina ārstam, kuram ir pieredze hroniskas dzelzs pārslodzes ārstēšanā.

Devas

Asins pārliešanas izraisīta dzelzs pārslodze

Ārstēšanu ieteicams sākt pēc aptuveni 20 vienību (aptuveni 100 ml/kg) eritrocītu masas (PRBC – *packed red blood cells*) pārliešanas vai tad, kad klīniskās uzraudzības laikā parādās hroniskas dzelzs pārslodzes pazīmes (piemēram, seruma feritīns >1 000 µg/l). Deva (mg/kg) jāaprēķina un jānoapaļo līdz tuvākajai veselās paciņas devai.

Dzelzs helātus veidojošas terapijas mērķis ir izvadīt ar pārliešanu ievadīto dzelzs daudzumu un atbilstoši nepieciešamībai samazināt esošo dzelzs pārslodzi.

Lai mazinātu pārmērīgu helātu veidošanās risku, visiem pacientiem helātus veidojošas terapijas laikā jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atšķirīga farmakokinētiskā profila dēļ ir nepieciešama par 30% mazāka EXJADE granulu deva, salīdzinot ar ieteicamo EXJADE disperģējamo tablešu devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

1. tabula. Ieteicamās devas asins pārliešanas izraisītas dzelzs pārslodzei.

	Granulas	Pārliedšanas	Feritīna līmenis serumā
Sākuma deva	14 mg/kg/dienā	Pēc 20 PRBS vienībām (apmēram 100 ml/kg)	vai >1 000 µg/l
Alternatīvās sākuma devas	21 mg/kg/dienā	>14 ml/kg/mēnesī PRBC (apmēram >4 PRBC vienības/mēnesī pieaugušajam)	
	7 mg/kg/dienā	<7 ml/kg/mēnesī PRBC (apmēram <2 vienības/mēnesī pieaugušajam)	
Pacientiem, kuri veiksmīgi ārstēti ar deferoksamīnu	Viena trešdaļa no deferoksamīna devas		
Uzraudzība			Reizi mēnesī
Mērķa diapazons			500-1 000 µg/l
Devas pielāgošanas solis (ik pēc 3-6 mēnešiem)	Palielināšana		>2 500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/dienā		
	Līdz 28 mg/kg/dienā		
	Samazināšana		
	3,5 - 7 mg/kg/dienā		≤2 500 µg/l
	Pacientiem, kuri ārstēti ar >21 mg/kg/dienā devām		
	- Kad mērķis ir sasniegts		500-1 000 µg/l
Maksimālā deva	28 mg/kg/dienā		
Jāapsver pārtraukšana			<500 µg/l

Sākuma deva

Ieteicamā dienas EXJADE granulu sākuma deva ir 14 mg/kg ķermeņa masas.

Pacientiem, kuriem mērķis ir dzelzs pārslodzes samazināšana, un tiem, kuri saņem vairāk nekā 14 ml/kg eritrocītu masas mēnesī (aptuveni >4 vienības/mēnesī pieaugušajam), var apsvērt EXJADE granulu sākuma devas 21 mg/kg dienā lietošanu.

Pacientiem, kuriem mērķis nav saglabāt dzelzs līmeni organismā un kuri saņem mazāk nekā 7 ml/kg eritrocītu masas mēnesī (aptuveni <2 vienības/mēnesī pieaugušajam), var apsvērt EXJADE granulu sākuma devas 7 mg/kg dienā lietošanu. Jānovēro pacienta atbildes reakcija un, ja netiek sasniegta pietiekama efektivitāte, devu nepieciešams paaugstināt (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ārstēšana ar deferoksamīnu jau bijusi veiksmīga, var apsvērt EXJADE granulu sākuma devu, kas skaitliski ir viena trešā daļa no deferoksamīna devas (piemēram, pacientam, kurš saņem 40 mg/kg deferoksamīna dienā 5 dienas nedēļā (vai ekvivalentu) var sākt lietot dienas sākuma devu 14 mg/kg EXJADE granulas). Kad sasniegtā dienas deva kļūst zemāka par 14 mg/kg ķermeņa masas, jāveic pacienta atbildes reakcijas uzraudzība un, ja netiek sasniegta pietiekama efektivitāte, devu nepieciešams paaugstināt (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas pielāgošana

Seruma feritīnu ieteicams kontrolēt katru mēnesi un pielāgot EXJADE granulu devu, ja nepieciešams, ik pēc 3-6 mēnešiem, ņemot vērā seruma feritīna pārmaiņas. Devas pielāgošanu var veikt pakāpeniski pa 3,5-7 mg/kg atbilstoši katra pacienta atbildes reakcijai un ārstēšanas mērķiem (uzturēšana vai dzelzs slodzes samazināšana). Pacientiem, kuru stāvoklis netiek pietiekami labi kontrolēts ar devu 21 mg/kg (piemēram, seruma feritīna līmenis pastāvīgi pārsniedz 2 500 µg/l un laika gaitā nav novērojamas tā pazemināšanās pazīmes), var apsvērt iespēju veikt devas palielināšanu līdz 28 mg/kg. Pieejamie dati no klīniskajiem pētījumiem par EXJADE disperģējamo tablešu 30 mg/kg devas ilgstošas lietošanas efektivitāti un drošumu patreiz ir ierobežoti (pēc devas palielināšanas 264 pacienti ārstēšanu turpināja aptuveni 1 gadu). Ja lietojot devu 21 mg/kg (granulu devas ekvivalents 30 mg/kg disperģējamo tablešu) hemosiderozes kontrole ir ļoti vāja, turpmāka devas palielināšana (līdz maksimālajai devai 28 mg/kg) var nedot pietiekamu stāvokļa kontroli, un jāapsver alternatīvas ārstēšanas iespējas. Ja lietojot devas lielākas par 21 mg/kg netiek sasniegta apmierinoša stāvokļa kontrole, ārstēšana ar šīm devām jāpārtrauc un, ja iespējams, jāapsver alternatīvas ārstēšanas iespējas. Par 28 mg/kg lielākas devas nav ieteicamas, jo ir maz pieredzes par tādu devu lietošanu, kas pārsniedz šo līmeni (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lieto devas lielākas par 21 mg/kg, jāapsver iespēja veikt pakāpenisku devas samazināšanu pa 3,5 līdz 7 mg/kg, kad panākta līmeņa kontrole (piemēram, seruma feritīna līmenis pastāvīgi ir ≤2 500 µg/l un laika gaitā novērojamas tā pazemināšanās pazīmes). Pacientiem, kuriem sasniegts seruma feritīna mērķa līmenis (parasti no 500 līdz 1 000 µg/l), jāapsver iespēja veikt pakāpenisku devas samazināšanu pa 3,5 līdz 7 mg/kg, lai nodrošinātu seruma feritīna līmeni mērķkoncentrācijas robežās un mazinātu pārmērīgu helātu veidošanās risku. Ja seruma feritīns pastāvīgi pazeminās zem 500 µg/l, jāapsver ārstēšanas pārtraukšanas nepieciešamība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar asins pārliešanu nesaistīti talasēmijas sindromi

Helātus veidojošu terapiju vajadzētu uzsākt vienīgi tad, kad ir pierādījumi par dzelzs pārslodzi (dzelzs koncentrācija aknās [LIC] ≥5 mg Fe/g biopsijas sausās masas [dw] vai seruma feritīns stabili >800 µg/l). LIC ir ieteicamā metode dzelzs pārslodzes noteikšanai, un tā jāizmanto visos gadījumos, kad tas ir iespējams. Lai mazinātu pārmērīgu helātu veidošanās risku, visiem pacientiem helātus veidojošas terapijas laikā jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atšķirīga farmakokinētiskā profila, dēļ ir nepieciešama par 30% mazāka EXJADE granulu deva, salīdzinot ar ieteicamo EXJADE disperģējamo tablešu devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

2. tabula. Ieteicamās devas ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem.

	Granulas	Dzelzs koncentrācija aknās (LIC)*		Feritīna līmenis serumā
Sākuma deva	7 mg/kg/dienā	≥ 5 mg Fe/g dw**	vai	> 800 µg/l
Uzraudzība				Reizi mēnesī
Devas pielāgošanas solis (ik pēc 3-6 mēnešiem)	Palielināšana 3,5 - 7 mg/kg/dienā	≥ 7 mg Fe/g dw	vai	$> 2\,000$ µg/l
	Samazināšana 3,5 - 7 mg/kg/dienā	< 7 mg Fe/g dw	vai	$\leq 2\,000$ µg/l
Maksimālā deva	14 mg/kg/dienā Pieaugušajiem			
	7 mg/kg/dienā Pediatrikajiem pacienti			
	Gan pieaugušajiem, gan pediatrikajiem pacienti	Nav vērtēta	un	$\leq 2\,000$ µg/l
Ārstēšanas pārtraukšana		< 3 mg Fe/g dw	vai	< 300 µg/l
Ārstēšanas atsākšana		Nav ieteicama		

*LIC ir ieteicamā metode dzelzs pārslodzes noteikšanai.

**Sausās masas (Dw - Dry Weight)

Sākuma deva

Pacienti ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem ieteicamā dienas EXJADE granulu sākuma deva ir 7 mg/kg ķermeņa masas.

Devas pielāgošana

Seruma feritīnu ieteicams kontrolēt katru mēnesi, lai izvērtētu pacienta atbildes reakciju uz terapiju un mazinātu pārmērīgu helātu veidošanās risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ik pēc 3 līdz 6 ārstēšanas mēnešiem pacientiem, kuriem LIC ir ≥ 7 mg Fe/g dw vai seruma feritīna līmenis pastāvīgi $> 2\,000$ µg/l un laika gaitā nav novērojamas tā pazemināšanās pazīmes, kā arī ir laba zāļu panesamība, jāapsver iespēja pakāpeniski veikt devas pielāgošanu pa 3,5 līdz 7 mg/kg. Par 14 mg/kg lielākas EXJADE granulu devas nav ieteicamas, jo ir maz pieredzes par tādu devu lietošanu pacientiem ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem.

Gan pieaugušajiem, gan pediatrikajiem pacientiem, kuriem LIC nav noteikts, un seruma feritīna līmenis $\leq 2\,000$ µg/l, EXJADE granulu devai nevajadzētu pārsniegt 7 mg/kg.

Pacienti, kuriem deva tika palielināta līdz > 7 mg/kg, ja LIC ir < 7 mg Fe/g dw vai seruma feritīna līmenis ir $\leq 2\,000$ µg/l, devu ieteicams samazināt līdz 7 mg/kg vai mazāk.

Ārstēšanas atcelšana

Sasniedzot apmierinošu dzelzs koncentrāciju organismā (LIC < 3 mg Fe/g dw vai seruma feritīna līmenis < 300 µg/l), ārstēšanu vajadzētu apturēt. Nav pieejami dati par atkārtotu ārstēšanu pacientiem ar atkārtotu dzelzs pārslodzi pēc apmierinošas dzelzs koncentrācijas organismā sasniegšanas, un tādēļ atkārtota ārstēšana nav ieteicama.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadus veci)

Ieteikumi par devām gados vecākiem pacientiem ir tādi paši, kā aprakstīts iepriekš. Klīnisko pētījumu laikā gados vecākiem pacientiem nevēlamās blakusparādības (it īpaši caureja) attīstījās biežāk nekā gados jauniem pacientiem, tāpēc šīs grupas pacienti rūpīgi jākontrolē, lai konstatētu blakusparādības,

kuru gadījumā nepieciešams veikt devas korekciju.

Pediatriskā populācija

Asins pārliešanas izraisīta dzelzs pārslodze:

Ieteikumi par devām bērniem (2-17 gadus veciem) ar asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi ir tādi paši, kā pieaugušajiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Seruma feritīnu ieteicams kontrolēt katru mēnesi, lai izvērtētu pacienta atbildes reakciju uz terapiju un mazinātu pārmērīgu helātu veidošanās risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Aprēķinot devu, jāņem vērā bērnu ķermeņa masas pārmaiņa laika gaitā.

Bērniem ar asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi vecumā no 2 līdz 5 gadiem iedarbība ir vājāka nekā pieaugušajiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ šai vecuma grupai nepieciešams lietot augstākas devas nekā pieaugušajiem. Tomēr sākuma devai jābūt tādai pašai kā pieaugušajiem, ko vēlāk turpina ar individuālu titrēšanu.

Ar asins pārliešanu nesaistīti talasēmijas sindromi:

Pediatriskajiem pacientiem ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem EXJADE granulu devai nevajadzētu pārsniegt 7 mg/kg. Šiem pacientiem, lai mazinātu pārmērīgu helātu veidošanās risku, rūpīgi jākontrolē LIC un seruma feritīna līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja seruma feritīna līmenis ir $\leq 800 \mu\text{g/l}$, papildus seruma feritīna līmeņa ikmēneša kontrolei ik pēc trim mēnešiem jānosaka LIC.

Bērni no dzimšanas līdz 23 mēnešu vecumam:

EXJADE drošums un efektivitāte, lietojot bērniem no dzimšanas līdz 23 mēnešu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

EXJADE nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un tāpēc tas ir kontrindicēts pacientiem, kuriem seruma kreatinīna līmenis ir zemāks par $<60 \text{ ml/min}$ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

EXJADE nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc Child-Pugh). Pacientiem ar vidēji smagiem aknu funkcijas traucējumiem (B klase pēc Child Pugh) deva ir krietni jāsamazina pēc tam progresējoši paaugstinot līdz pat 50% no ieteicamās ārstēšanas devas pacientiem ar normālu aknu darbību (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu), un tāpēc šādiem pacientiem EXJADE jālieto uzmanīgi. Visiem pacientiem pirms terapijas uzsākšanas, katru 2. nedēļu pirmā mēneša laikā un vēlāk katru mēnesi jāpārbauda aknu darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Granulas jālieto uzberot visu devu uz mīksta ēdiena, piemēram, jogurta vai ābolu biezeņa (sasmalcināta ābola). Deva jālieto nekavējoties un pilnībā, to nedrīkst uzglabāt, lietošanai vēlāk.

Granulas saturošs mīksts ēdiens jālieto kopā ar nelielu maltīt vai bez tās, vienu reizi dienā, vēlams katru dienu vienā un tai pašā laikā (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana kombinācijā ar citiem dzelzs helātus veidojošiem terapijas līdzekļiem, jo šādas kombinācijas drošums nav noskaidrots (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem aprēķinātais kreatinīna klīrenss ir mazāks par $<60 \text{ ml/min}$.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nieru funkcijas

Deferazirokss ir pētīts tikai pacientiem, kuriem izejas stāvoklī seruma kreatinīns ir vecumam atbilstošās normas robežās.

Klīnisko pētījumu laikā 36% pacientu konstatēja seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos vairāk kā par 33% ≥ 2 secīgās vizītēs, reizēm pārsniedzot normas augšējo robežu. Šajos gadījumos tika novērota devas korelācija. Aptuveni divām trešdaļām pacientu seruma kreatinīna līmenis pazeminājās zem vairāk kā par 33% paaugstināta līmeņa bez devas korekcijas. Atlikušajai trešdaļai pacientu ar seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos ne vienmēr novēroja atbildes reakciju, veicot devas korekciju vai atcelšanu. Dažos gadījumos pēc devas samazināšanas novēroja tikai seruma kreatinīna līmeņa nostabilizēšanos. Pēc-reģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par akūtiem nieru mazspējas gadījumiem pēc deferaziroksa lietošanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc-reģistrācijas periodā dažos gadījumos nieru funkciju pasliktināšanās izraisīja nieru mazspēju, kuras ārstēšanai bija nepieciešama pagaidu vai pastāvīga dialīze.

Seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanās iemesli vēl nav izskaidroti. Tādēļ īpaša uzmanība jāpievērš seruma kreatinīna līmeņa kontrolei pacientiem, kuri vienlaikus lieto zāles, kas nomāc nieru funkciju, un pacientiem, kuri saņem lielas deferaziroksa devas un/vai nelielus transfūzijas daudzumus (< 7 ml/kg eritrocītu masas mēnesī vai < 2 vienības/mēnesī pieaugušajiem). Lai gan klīniskajos pētījumos lietojot deferaziroksa disperģējamo tablešu devas lielākas par 30 mg/kg, nenovēroja ar nierēm saistīto nevēlamo blakusparādību skaita pieaugumu, tomēr, lietojot granulu devas, kas pārsniedz 21 mg/kg, nevar izslēgt ar nierēm saistīto blakusparādību skaita pieauguma iespējamību.

Ieteicams pirms ārstēšanas sākšanas seruma kreatinīnu pārbaudīt divas reizes. **Seruma kreatinīna līmenis, kreatinīna klirens** (pieaugušajiem aprēķinot pēc *Cockcroft-Gault* vai MDRD formulas un bērniem aprēķinot pēc *Schwartz* formulas) un/vai cistatīna C līmenis plazmā **jākontrolē pirms ārstēšanas uzsākšanas, katru nedēļu pirmā mēneša laikā pēc EXJADE terapijas uzsākšanas vai terapijas izmaiņām (tostarp zāļu formas maiņas) un pēc tam katru mēnesi**. Lielāks komplikāciju risks iespējams pacientiem ar diagnosticētiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem, kuri lieto zāles, kas nomāc nieru funkcijas. Pacientiem, kuriem attīstās caureja vai vemšana, jānodrošina atbilstoša hidratācija.

Pēc-reģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par metabolās acidozes gadījumiem ārstēšanas ar deferaziroksu laikā. Vairumam šo pacientu tika novēroti nieru darbības traucējumi, nieru tubulopātija (*Fanconi* sindroms) vai caureja, vai stāvokļi, kad kā zināma komplikācija attīstās skābju-sārmu līdzsvara traucējumi. Šajās populācijās, ja klīniski indicēts, jākontrolē skābju-sārmu līdzsvars. Pacientiem, kuriem attīstās metabolā acidoze, jāapsver EXJADE terapijas pārtraukšana.

Pacientiem, kurus ārstēja ar deferaziroksu, galvenokārt bērniem, pēc-reģistrācijas periodā ziņoja par smagiem nieru tubulopātijas (kā *Fanconi* sindroms) un nieru mazspējas gadījumiem, kas saistīti ar izmainītu apziņas līmeni hiperamonēmiskas encefalopātijas dēļ. Pacientiem, kuriem EXJADE terapijas laikā attīstās neizskaidrojamas psihiskā stāvokļa izmaiņas, ieteicams apsvērt hiperamonēmiskas encefalopātijas iespēju un jānosaka amonija līmenis.

3. tabula. Devas pielāgošana un ārstēšanas pārtraukšana nieru funkcijas uzraudzībai

	Kreatinīna līmenis serumā		Kreatinīna klīrenss
Pirms ārstēšanas uzsākšanas	Divas reizes (2x)	un	Vienu reizi (1x)
Kontrindicēts			<60 ml/min
Uzraudzība - Pirmajā mēnesī pēc ārstēšanas uzsākšanas vai devas pielāgošanas (tostarp zāļu formas maiņas) - Turpmāk	Reizi nedēļā Reizi mēnesī	un un	Reizi nedēļā Reizi mēnesī
Dienas devas samazināšana par 7 mg/kg/dienā (granulu formai), ja sekojošie nieru funkcijas rādītāji novēroti divās secīgās vizītēs un tos nevar saistīt ar citiem iemesliem.			
Pieaugušie pacienti Pediatrikie pacienti	>33% virs vidējā pirms-ārstēšanas līmeņa > vecumam atbilstošo ANR**	un un/vai	Samazinās <ZNR* (<90 ml/min) Samazinās <ZNR* (<90 ml/min)
Pēc devas pielāgošanas ārstēšana jāpārtrauc, ja			
Pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem	Saglabājas >33% virs vidējā pirms-ārstēšanas līmeņa	un/vai	Samazinās <ZNR* (<90 ml/min)
*ZNR: zemākā normas robeža **ANR: augšējā normas robeža			

Ārstēšanu var atsākt balstoties uz individuāliem klīniskiem apsvērumiem.

Devas samazināšanu vai pārtraukšanu var apsvērt arī, ja rodas novirzes nieru kanāliņu funkcijas marķieru līmeņos un/vai klīnisku indikāciju gadījumā:

- proteīnūrija (tests jāveic pirms terapijas uzsākšanas un turpmāk reizi mēnesī;
- glikozūrija pacientiem, kuriem nav diabēts un pazemināts kālija, fosfāta, magnija vai urātu līmenis, fosfatūrija, aminoacidoūrija (nepieciešama uzraudzība).

Par nieru tubulopātiju galvenokārt ziņots bērniem un pusaudžiem ar beta-talasēmiju, kuri ārstēti ar EXJADE.

Pacienti jānosūta pie nieru speciālista, un var apsvērt turpmāku specializētu izmeklēšanu (piemēram, nieru biopsiju), ja, neraugoties uz devas samazināšanu vai pārtraukšanu, rodas sekojošais:

- kreatinīna līmenis serumā paliek nozīmīgi paaugstināts un
- ir pastāvīgas novirzes citos nieru funkcijas marķieru rādītājos (piem., proteīnūrija, Fankoni sindroms).

Aknu funkcijas

Pacientiem, kuri lietoja deferaziroksu, veicot aknu funkciju pārbaudes, novēroja rādītāju palielināšanos. Pēcreģistrācijas periodā ziņoja par aknu mazspējas gadījumiem, daži no tiem bija ar letālu iznākumu. Pacientiem, kurus ārstē ar deferaziroksu, galvenokārt bērniem, var attīstīties smagas aknu mazspējas formas, kas saistītas ar izmainītu apziņas līmeni hiperamonēmiskas encefalopātijas dēļ. Pacientiem, kuriem Exjade terapijas laikā attīstās neizskaidrojamas psihiskā stāvokļa izmaiņas, ieteicams apsvērt hiperamonēmiskas encefalopātijas iespēju un jānosaka amonija līmenis. Jāuzrauga, lai pacientiem, kuriem ir šķidruma zudums (kā caureja vai vemšana), galvenokārt bērniem ar akūtu slimību, tiktu nodrošināta pietiekīga šķidruma uzņemšana. Lielākajai daļai pacientu, kuriem attīstījās

aknu mazspēja, tika konstatētas vairākas smagas blakusslimības, tai skaitā jau esošas hroniskas aknu slimības (tai skaitā ciroze un C hepatīts) un vairāku orgānu mazspēja. Nevar izslēgt deferaziroksu kā slimību veicinoša vai pasliktinoša faktora lomu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Seruma transamināžu, bilirubīna un sārmainās fosfatāzes pārbaudes ieteicams veikt pirms ārstēšanas uzsākšanas, katru 2. nedēļu pirmā mēneša laikā pēc terapijas uzsākšanas un pēc tam reizi mēnesī. Ja novēro persistējošu un progresējošu seruma transamināžu līmeņa paaugstināšanos, ko nevar attiecināt uz citiem cēloņiem, EXJADE lietošana ir jāpārtrauc. Kad noskaidrots aknu funkcionālo testu noviržu cēlonis vai, kad šo rādītāju līmenis ir normalizējies, uzmanīgi var apsvērt ārstēšanas atsākšanu ar mazāku devu, ko pēc tam devu var pakāpeniski palielināt.

EXJADE nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc Child-Pugh) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4. tabula Kopsavilkums par ieteikumiem drošuma kontrolei

Pārbaude	Biežums
Kreatinīna līmenis serumā	Pirms ārstēšanas sākšanas divas reizes. Katru nedēļu pirmā mēneša laikā pēc terapijas uzsākšanas vai pēc devas izmaiņām (tostarp zāļu formas maiņas). Pēc tam katru mēnesi.
Kreatinīna klīrenss un/vai cistatīna C līmenis plazmā	Pirms ārstēšanas uzsākšanas. Katru nedēļu pirmā mēneša laikā pēc terapijas uzsākšanas vai pēc devas izmaiņām (tostarp zāļu formas maiņas). Pēc tam katru mēnesi.
Proteīnūrija	Pirms ārstēšanas uzsākšanas. Turpmāk katru mēnesi.
Citi nieru tubulārās funkcijas marķieri (piemēram, glikozūrija pacientiem, kuriem nav cukura diabēta, un zems kālija, fosfātu, magnija vai urātu līmenis serumā, fosfatūrija, aminoacidūrija)	Nepieciešamības gadījumā.
Seruma transamināžu, bilirubīna un sārmainās fosfatāzes līmenis	Pirms ārstēšanas sākšanas. Katru 2. nedēļu pirmā mēneša laikā. Pēc tam katru mēnesi.
Dzirdes un redzes pārbaude	Pirms ārstēšanas sākšanas. Pēc tam katru gadu.
Ķermeņa masa, augums un seksuālā attīstība	Pirms ārstēšanas uzsākšanas. Katru gadu pediatriiskajiem pacientiem.

Pacientiem ar īsu sagaidāmo dzīvildzi (piemēram, ar paaugstinātu mielodisplastiskā sindroma risku), un it īpaši blakusslimībām, kas palielina nevēlamo blakusparādību risku, ieguvums no EXJADE lietošanas var būt ierobežots un var nepārsniegt iespējamo risku. Tādēļ šiem pacientiem ārstēšana ar EXJADE nav ieteicama.

Piesardzība jāievēro gados vecākiem pacientiem saistībā ar palielinātu nevēlamo blakusparādību (it īpaši caurejas) attīstības risku.

Dati par bērniem ar asins pārliešanu nesaistītu talasēmiju ir ļoti ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tādēļ pediatriiskie pacienti ārstēšanas laikā ar EXJADE rūpīgi jākontrolē, vai neattīstās nevēlamās blakusparādības un jākontrolē dzelzs slodze. Turklāt, pirms ārstēšanas ar EXJADE uzsākšanas

bērniem ar izteiktu dzelzs pārslodzi un asins pārliešanu nesaistītu talasēmiju, ārstam jābūt informētam, ka ilgstošas ārstēšanas ietekme šiem pacientiem šobrīd nav zināma.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Saņemti ziņojumi par čūlu veidošanos un asiņošanu kuņģa-zarnu trakta augšējā daļā pacientiem, tai skaitā bērniem un pusaudžiem, kuri tika ārstēti ar deferaziroksu. Dažiem pacientiem tika konstatētas vairākas čūlas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir saņemti ziņojumi par kuņģa čūlas komplikācijām ar perforāciju kuņģa-zarnu traktā. Ziņots arī par nāves gadījumiem, ko izraisījusi asiņošana kuņģa-zarnu traktā, it īpaši gados vecākiem pacientiem ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem un/vai zemu trombocītu skaitu asinīs. Ārstēšanas laikā ar EXJADE ārstiem un pacientiem jāseko līdzi, vai neattīstās pazīmes un simptomi, kas liecinātu par čūlu veidošanos un asiņošanu kuņģa-zarnu traktā. Gadījumā, ja attīstās čūlas vai asiņošana kuņģa-zarnu traktā, EXJADE lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāveic izmeklēšana un jāuzsāk papildus ārstēšana. Piesardzība jāievēro pacientiem, kuri lieto EXJADE kopā ar vielām, kam ir zināma čūlu izraisīša iedarbība, piemēram NPL (nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem), kortikosteroīdiem vai perorālajiem bisfosfonātiem, pacientiem, kuri lieto EXJADE kopā ar antikoagulantiem un pacientiem, kuriem trombocītu skaits ir mazāks par $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ādas bojājumi

Ārstēšanas laikā ar EXJADE var parādīties ādas izsitumi. Vairumā gadījumu izsitumi izzūd spontāni. Gadījumos, kad var būt nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana, ārstēšanu var atsākt pēc izsitumu izzušanas ar mazāku devu, pēc tam to pakāpeniski palielinot. Smagos gadījumos terapiju drīkst atsākt kombinācijā ar īslaicīgu perorālo steroīdu lietošanu. Ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (SCARs – severe cutaneous adverse reactions), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (*Stevens-Johnson syndrome* -SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (*toxic epidermal necrolysis* - TEN) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS - *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), kas var būt dzīvību apdraudoša vai letāla. Ja ir aizdomas par SCAR, EXJADE lietošana nekavējoties jāpārtrauc un to nedrīkst atsākt. Izrakstot zāles, pacienti jāinformē par smagu ādas reakciju pazīmēm un simptomiem, un rūpīgi jāuzrauga.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Saņemti ziņojumi par smagām paaugstinātas jutības reakcijām (piemēram, anafilaksi un angioedēmu) pacientiem, kuri lietoja deferaziroksu. Vairumā gadījumu reakcijas attīstījās pirmā mēneša laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja attīstās šādas reakcijas, EXJADE lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša medicīniska iejaukšanās. Pacienti, kuriem ir bijusi paaugstinātas jutības reakcija, deferaziroksu nedrīkst atsākt lietot anafilaktiskā šoka riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Redzes un dzirdes traucējumi

Ziņots par dzirdes (dzirdes pavājināšanās) un redzes (lēcas apduļķošanās) traucējumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas sākšanas un pēc tam ar regulāriem starplaikiem (ik pēc 12 mēnešiem) ieteicams veikt dzirdes un redzes pārbaudi (tostarp fundoskopiju). Ja terapijas laikā tiek atklāti traucējumi, var apsvērt devas samazināšanu vai zāļu lietošanas pārtraukšanu.

Izmaiņas asinsainā

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par leukopēnijas, trombocitopēnijas vai pancitopēnijas gadījumiem (vai šo citopēniju paasinājuma gadījumiem) un anēmijas paasinājuma gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar deferaziroksu. Lielākajai daļai šo pacientu bija iepriekš diagnosticētas hematoloģiskas slimības, kas bieži tika saistītas ar kaulu smadzeņu mazspēju. Tomēr nevar izslēgt zāļu ietekmi kā pacienta stāvokli pasliktinošu vai slimību veicinošu faktoru. Pacientiem, kuriem attīstās neizskaidrojama citopēnija, jāapsver iespēja pārtraukt zāļu lietošanu.

Citi ieteikumi

Seruma feritīnu ieteicams pārbaudīt katru mēnesi, lai novērtētu pacienta atbildes reakciju uz terapiju un izvairītos no pārmērīgas helātu veidošanās (skatīt 4.2. apakšpunktu). Terapijas laikā, kad pacients saņem lielas deferaziroksa devas un kad seruma feritīna līmenis ir tuvu mērķa robežai, ieteicama devas samazināšana vai nieru un aknu funkcijas un seruma feritīna līmeņa ciešāka uzraudzība. Ja seruma feritīna līmenis pastāvīgi ir zemāks nekā $500\,\mu\text{g/l}$ (ar asins pārliešanu saistīta dzelzs pārslodze) vai

zemāks nekā 300 µg/l (ar asins pārliešanu nesaistīti talasēmijas sindromi), jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

Jāreģistrē katras seruma kreatinīna, seruma feritīna un seruma transamināžu pārbaudes rezultāti un regulāri jāveic izmaiņu analīze.

Divos klīniskajos pētījumos, kuros bērni tika ārstēti ar deferaziroksu laika periodā līdz 5 gadiem, augšanas un seksuālās attīstības traucējumi netika novēroti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tomēr vispārējās piesardzības nolūkos bērniem ar asins pārliešanas izraisītu hronisku dzelzs pārslodzi pirms ārstēšanas uzsākšanas un ar regulāriem starplaikiem (ik pēc 12 mēnešiem) jāpārbauda ķermeņa masa, augums un seksuālā attīstība.

Smagas dzelzs pārslodzes izraisīta komplikācija ir sirdsdarbības traucējumi. Pacienti ar smagu dzelzs pārslodzi, kuri ilgstoši tiek ārstēti ar EXJADE, nepieciešams veikt sirds funkciju kontroli.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Deferaziroksa lietošanas drošums kombinācijā ar citiem dzelzs helātiem nav noskaidrots. Tādēļ to nedrīkst kombinēt ar citiem dzelzs helātus veidojošiem līdzekļiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar uzturu

Lietojot EXJADE granulas kopā ar ēdienu, klīniski nozīmīgas izmaiņas deferaziroksa farmakokinētikā nebija. Kaut arī ēdienam ar augstu tauku saturu nebija nozīmīga ietekme (uzsūkšanās apjoma AUC palielinājās par 18-19%, C_{max} nebija izmaiņu) uz deferaziroksa farmakokinētiku, ieteicams deferaziroksa granulas lietot kopā ar vieglu maltīti vai bez tās (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vielas, kas var samazināt EXJADE sistēmisko iedarbību

Deferaziroksa metabolismā piedalās uridīndifosfātglikuroniltransferāzes (UGT) enzīmi. Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, deferaziroksa (viena deva pa 30 mg/kg, disperģējamo tablešu formā) lietošana kopā ar spēcīgu UGT inducētāju rifampicīnu (atkārtotas devas pa 600 mg/dienā) samazināja deferaziroksa iedarbību par 44% (90% TI: 37% - 51%). Tādēļ EXJADE lietošana kopā ar spēcīgiem UGT inducētājiem (piemēram, rifampicīnu, karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, ritonavīru) var samazināt EXJADE efektivitāti. Pirms un pēc kombinācijas lietošanas pacientam nepieciešams veikt seruma feritīna līmeņa kontroli, un nepieciešamības gadījumā jāpielāgo EXJADE devas.

Mehāniskā pētījumā, kurā tika noteikta enterohepatiskās reciklēšanās pakāpe,olestiramīns ievērojami samazināja deferaziroksa iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar midazolāmu un citām vielām, ko metabolizē CYP3A4

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, deferaziroksa disperģējamo tablešu lietošana kopā ar midazolāmu (CYP3A4 substrātu) samazināja midazolāma iedarbību par 17% (90% TI: 8% - 26%). Klīniskajā praksē šī mijiedarbība varētu būt izteiktāka. Tādēļ, saistībā ar iespējamo iedarbības pavājināšanos, lietojot deferoksamīnu kopā ar vielām, ko metabolizē CYP3A4 (piemēram, ciklosporīnu, simvastatīnu, hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem, bepridīlu, ergotamīnu) jāievēro piesardzība.

Mijiedarbība ar repaglinīdu un citām vielām, ko metabolizē CYP2C8

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, lietojot deferaziroksu, kas ir vidēji spēcīgs CYP2C8 inhibitors, (30 mg/kg/dienā, disperģējamo tablešu formā) kopā ar CYP2C8 substrātu repaglinīdu (vienā devā pa 0,5 mg), repaglinīda AUC palielinājās 2,3 reizes (90% TI [2,03-2,63]) un C_{max} palielinājās attiecīgi 1,6 reizes (90% TI [1,42-1,84]). Tā kā nav veikti mijiedarbības pētījumi ar repaglinīda devām augstākām par 0,5 mg, jāizvairās no deferaziroksa lietošanas kopā ar repaglinīdu. Ja šīs zāles jālieto

kopā, nepieciešams veikt rūpīgu glikozes līmeņa kontroli (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nevar izslēgt mijiedarbību starp deferaziroksu un citiem CYP2C8 substrātiem, kā paklitaksels.

Mijiedarbība ar teofilīnu un citām vielām, ko metabolizē CYP1A2

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, lietojot deferaziroksu kā CYP1A2 inhibitoru (atkārtotas devas pa 30 mg/kg/dienā, disperģējamo tablešu formā) kopā ar CYP1A2 substrātu teofilīnu (viena deva pa 120 mg), teofilīna AUC palielinājās par 84% (90% TI: 73% līdz 95%). Vienas devas C_{max} netika ietekmēta, tomēr devas lietojot ilgstoši, sagaidāma teofilīna C_{max} palielināšanās. Tādēļ deferaziroksa lietošana kopā ar teofilīnu nav ieteicama. Ja deferazirokss tiek lietots kopā ar teofilīnu, jāapsver iespēja kontrolēt teofilīna koncentrāciju asinīs un samazināt teofilīna devu. Nevar izslēgt mijiedarbību starp deferaziroksu un citiem CYP1A2 substrātiem. Lietojot vielas, kuras galvenokārt metabolizē CYP1A2 un kurām ir šaurs terapeitiskās darbības platums (piemēram, klozapīnu, tizanidīnu), jāpiemēro tādi paši nosacījumi kā lietojot teofilīnu.

Cita informācija

Deferaziroksa lietošana vienlaicīgi ar alumīniju saturošiem antacīdiem līdzekļiem nav formāli pētīta. Lai gan deferaziroksa afinitāte pret alumīniju ir zemāka nekā pret dzelzi, deferaziroksa granulas nav ieteicams lietot kopā ar alumīniju saturošiem antacīdiem līdzekļiem.

Lietojot deferaziroksu kopā ar vielām, kam ir zināma čūlu izraisīša iedarbība, piemēram NPL (tai skaitā acetilsalicilskābi lielās devās), kortikosteroīdiem vai perorālajiem bisfosfonātiem, palielinās kuņģa-zarnu trakta toksicitātes risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Deferaziroksa lietošana kopā ar antikoagulantiem palielina arī kuņģa-zarnu trakta asiņošanas risku. Lietojot deferaziroksu kombinācijā ar šīm vielām, nepieciešams veikt rūpīgu klīnisku novērošanu.

Vienlaicīga deferaziroksa un busulfāna lietošana izraisīja busulfāna iedarbības palielināšanos (AUC), bet mijiedarbības mehānisms joprojām nav skaidrs. Ja iespējams, pirms devas pielāgošanas jāveic farmakokinētikas (AUC, klīrensa) izvērtēšana ar busulfāna testa devu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Klīniskie dati par deferaziroksa lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda daļēju reproduktīvo toksicitāti mātei toksiskās devās (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Piesardzības dēļ ieteicams nelietot EXJADE grūtniecības laikā, ja vien tas nav noteikti nepieciešams.

EXJADE var samazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā EXJADE lietošanas laikā ieteicams izmantot papildus vai alternatīvu nehormonālu kontracepcijas metodi.

Barošana ar krūti

Pētījumos ar dzīvniekiem atklāts, ka deferazirokss ātri un ekstensīvi izdalās mātes pienā. Ietekme uz pēcnācējiem netika novērota. Nav zināms, vai deferazirokss izdalās mātes pienā cilvēkam. EXJADE lietošanas laikā bērna barošana ar krūti nav ieteicama.

Fertilitāte

Auglības dati cilvēkam nav pieejami. Dzīvniekiem netika novērota nelabvēlīga ietekme uz tēviņu un mātīšu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

EXJADE maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuri izjūt retāk sastopamo blakusparādību reiboni, jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos ilgstošas ārstēšanas ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm laikā pieaugušajiem un bērniem biežāk novērotās blakusparādības ir kuņģa-zarnu trakta traucējumi (pārsvarā slikta dūša, vemšana, caureja un sāpes vēderā) un ādas izsitumi. Ziņojumi par caureju biežāk saņemti no bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem un no gados vecākiem cilvēkiem. Šīs reakcijas ir atkarīgas no devas, parasti ir vieglas vai vidēji smagas, pārejošas un vairumā gadījumu izzūd, pat ja ārstēšana tiek turpināta.

Klīnisko pētījumu laikā 36% pacientu konstatēja no devas atkarīgu seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos, kas vairumā gadījumu palika normas robežās. Pirmā ārstēšanās gada laikā gan pediatriem, gan pieaugušiem pacientiem ar bēta-talasēmiju un dzelzs pārslodzi novēroja vidējā kreatinīna klīrensa samazināšanos, bet ir pierādījumi, ka sekojošajos ārstēšanās gados tas vairāk nesamazinās. Ir ziņots par aknu transamināžu līmeņa palielināšanos. Ieteicams drošuma uzraudzības plāns nieru un aknu rādītājiem. Dzirdes (pavājināta dzirde) un redzes (lēcas apduļķošanās) traucējumi ir retāk sastopami, un ir ieteicamas ikgadējas pārbaudes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (SCARs), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) saistībā ar Exjade lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk blakusparādības sakārtotas, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

5. tabula

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Nav zināmi:	Pancitopēnija ¹ , trombocitopēnija ¹ , anēmijas paasinājums ¹ , neitropēnija ¹
Imūnās sistēmas traucējumi	
Nav zināmi:	Paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā anafilaktiskas reakcijas un angioedēma) ¹
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Nav zināmi:	Metabolā acidoze ¹
Psihiskie traucējumi	
Retāk:	Trauksme, miega traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži:	Galvassāpes
Retāk:	Reibonis
Acu bojājumi	
Retāk:	Katarakta, makulopātija
Reti:	Redzes nerva iekaisums
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk:	Kurlums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Retāk:	Laringeālas sāpes
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži:	Caureja, aizcietējums, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, vēdera pūšanās, dispepsija
Retāk:	Asiņošana kuņģa-zarnu traktā, kuņģa čūla (tai skaitā vairākas čūlas), divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastrīts
Reti:	Ezofagīts
Nav zināmi:	Kuņģa-zarnu trakta perforācija ¹ , akūts pankreatīts ¹

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Bieži:	Paaugstināts transamināžu līmenis
Retāk:	Hepatīts, holelitiāze
Nav zināmi:	Aknu mazspēja ^{1, 2}

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži:	Izsitumi, nieze
Retāk:	Pigmentācijas traucējumi
Reti:	Zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)
Nav zināmi:	Stīvensa-Džonsona sindroms ¹ , hipersensitivitātes vaskulīts ¹ , nātrene ¹ , <i>erythema multiforme</i> ¹ , alopecija ¹ , toksiska epidermas nekrolīze (TEN) ¹

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Ļoti bieži:	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Bieži:	Proteīnūrija
Retāk:	Nieru kanāliņu darbības traucējumi ² (iegūts <i>Fanconi</i> sindroms), glikozūrija
Nav zināmi:	Akūta nieru mazspēja ^{1, 2} , tubulointersticiāls nefrīts ¹ , nefrolitiāze ¹ , nieru kanāliņu nekroze ¹

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retāk:	Pireksija, tūska, nogurums
--------	----------------------------

¹ Ziņojumi par blakusparādībām saņemti pēc-reģistrācijas periodā. Šie ziņojumi ir balstīti uz spontānajiem ziņojumiem, kuriem ne vienmēr ir iespējams precīzi noteikt blakusparādību biežumu vai cēloņsakarību saistībā ar lietotajām zālēm.

² Ziņots par smagiem gadījumiem, kas saistīti ar izmainītu apziņas līmeni hiperamonēmiskas encefalopātijas dēļ.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Aptuveni 2% pacientu novēroja žultsakmeņu veidošanos un ar tiem saistītus aknu darbības traucējumus. Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos kā zāļu blakusparādību novēroja aptuveni 2% pacientu. Transamināžu līmeņa paaugstināšanās vairāk nekā 10 reizu virs normas augšējās robežas, kas liecināja par hepatītu, tika novērota retāk (0,3%). Pēc-reģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par aknu mazspējas gadījumiem, dažos gadījumos ar letālu iznākumu, saistībā ar deferaziroksa lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc-reģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par metabolās acidozes gadījumiem. Vairumam šo pacientu tika novēroti nieru darbības traucējumi, nieru tubulopātija (*Fanconi* sindroms) vai caureja, vai stāvokļi, kad kā zināma komplikācija attīstās skābju-sārmu līdzsvara traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Bija novēroti smaga, akūta pankreatīta gadījumi bez dokumentētiem žultsceļu darbības traucējumiem. Tāpat kā lietojot citus dzelzs helātus veidojošus līdzekļus, ar deferaziroksu ārstētiem pacientiem retāk novērota dzirdes pavājināšanās un lēcas apduļķošanās (agrīna katarakta) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kreatinīna klīrenss asins pārliešanas izraisītas dzelzs pārslodzes gadījumā

Retrospektīvā metaanalīzē par 2 102 pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar bēta-talasēmiju un asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi, kurus ārstēja ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm divos randomizētos un četros atvērta tipa pētījumos līdz pieciem gadiem ilgi, pirmā ārstēšanās gada laikā novēroja vidējā kreatinīna klīrensa samazināšanos par 13,2% pieaugušiem pacientiem (95% TI: -14,4% līdz -12,1%; n=935) un 9,9% (95% TI: -11,1% līdz -8,6%; n=1 142) pediatriem pacientiem. 250 pacientiem, kurus novēroja līdz piecus gadus ilgi, nekonstatēja turpmāku vidējā kreatinīna klīrensa līmeņa samazināšanos.

Klīniskais pētījums pacientiem ar asins pārliešanu nesaistītu talasēmijas sindromu gadījumā

1 gada pētījumā pacientiem ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem un dzelzs pārslodzi (deferaziroksa disperģējamās tabletes 10 mg/kg/dienā), visbiežāk novērotās, ar pētāmo zāļu lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības bija caureja (9,1%), izsitumi (9,1%) un slikta dūša (7,3%). Attiecīgi 5,5% un 1,8% pacientu ziņots par izmaiņām seruma kreatinīna un kreatinīna klīrensa vērtībās. 1,8% pacientu ziņots par aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos vairāk nekā 2 reizes, salīdzinot ar sākumstāvokli, un 5 reizes pārsniedzot augšējo normas robežu.

Pediatriskā populācija

Dīvos klīniskajos pētījumos, kuros bērni tika ārstēti ar deferaziroksu laika periodā līdz 5 gadiem, augšanas un seksuālās attīstības traucējumi netika novēroti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem biežāk nekā gados vecākiem pacientiem ziņots par caureju.

Par nieru tubulopātiju galvenokārt ziņots bērniem un pusaudžiem ar bēta talasēmiju, kurus ārstēja ar deferaziroksu. Pēcregistrācijas periodā ziņots par metabolās acidozes rašanos proporcionāli lielā skaitā gadījumu bērniem saistībā ar *Fanconi* sindromu.

Ziņots par akūtu pankreatītu, galvenokārt bērniem un pusaudžiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Akūtas pārdozēšanas agrīnas pazīmes ir gremošanas sistēmas darbības traucējumi, piemēram, sāpes vēderā, caureja, slikta dūša un vemšana. Ziņots par aknu un nieru darbības traucējumiem, tajā skaitā paaugstinātu aknu enzīmu līmeni un paaugstinātu kreatinīna līmeni, kas bija atgriezeniski pēc terapijas pārtraukšanas. Kļūdaini lietota vienreizēja 90 mg/kg deva izraisīja Fankoni sindromu, kas pēc terapijas beigām tika izārstēts.

Deferaziroksam nav specifiska antidota. Var lietot gan standarta pārdozēšanas ārstēšanas procedūras, gan simptomātisku ārstēšanu, atbilstoši medicīniskajām vajadzībām.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dzelzs helātus veidojošas zāļu vielas, ATĶ kods: V03AC03.

Darbības mehānisms

Deferazirokss ir perorāli lietojams aktīvs dzelzs helātus veidojošs līdzeklis, kam piemīt izteikta selektivitāte pret dzelzi (III). Tas ir trīsvērtīgs ligands ar lielu afinitāti pret dzelzi, ar ko saistās attiecībā 2:1. Deferazirokss veicina dzelzs izvadīšanu, galvenokārt ar izkārnījumiem. Deferaziroksam ir zema afinitāte pret cinku un varu, un tas neizraisa pastāvīgi zemu šo metālu līmeni serumā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Dzelzs līdzsvara metabolisma pētījumā pieaugušajiem talasēmijas slimniekiem ar pārmērīgu dzelzs daudzumu deferaziroksa 10, 20 un 40 mg/kg dienas devas (disperģējamo tablešu formā) izraisīja ekskreciju vidēji tīrā veidā attiecīgi 0,119, 0,329 un 0,445 mg Fe/kg ķermeņa masas dienā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskie efektivitātes pētījumi ir veikti ar EXJADE disperģējamajām tabletēm (turpmāk sauktas par “deferaziroksu”). Salīdzinot ar deferaziroksa disperģējamo tablešu formu, deferaziroksa granulu deva ir par 34% mazāka nekā deferaziroksa disperģējamo tablešu deva, noapaļojot līdz tuvākajai veselajai tabletei (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Deferazirokss pētīts 411 pieaugušajiem (vecumā ≥ 16 g.) un 292 bērniem (vecumā no 2 līdz <16 g.) ar hronisku dzelzs pārslogdi asins pārliešanas dēļ. No bērniem 52 bija vecumā no 2 līdz 5 gadiem. Pamatslimības, kuru dēļ bija nepieciešama pārliešana, bija bēta talasēmija, sirpjveida šūnu anēmija un

citas iedzimtas un iegūtas anēmijas (mielodisplastiski sindromi [MDS], *Diamond-Blackfan* sindroms, aplastiskā anēmija un citas ļoti reti sastopamas anēmijas).

Ikdienu ārstēšana ar 20 un 30 mg/kg deferaziroksa disperģējamo tablešu devām vienu gadu pieaugušajiem un bērniem ar bēta talasēmiju, kuriem bieži tika veikta asins pārliešana, izraisīja kopīgā organisma dzelzs indikatoru līmeņa pazemināšanos; dzelzs koncentrācija aknās samazinājās attiecīgi vidēji par aptuveni -0,4 un -8,9 mg Fe/g aknu (biopsijas sausā masa (dw)), un seruma feritīns samazinājās vidēji attiecīgi par aptuveni -36 un -926 μg/l. Lietojot tādas pašas devas dzelzs izvadīšanas attiecība pret dzelzs uzņemšanu bija attiecīgi 1,02 (norāda tīro dzelzs līdzsvaru) un 1,67 (norāda tīro dzelzs izvadīšanu). Deferazirokss izraisīja līdzīgu atbildes reakciju pacientiem ar palielinātu dzelzs daudzumu un citām anēmijām. 10 mg/kg dienas deva (disperģējamo tablešu formā) vienu gadu varēja uzturēt dzelzs līmeni aknās un seruma feritīna līmeni un izraisīt tīrā dzelzs līdzsvaru pacientiem, kuri saņēma biežas asins pārliešanas vai apmaiņas transfūzijas. Seruma feritīns, kas tika novērtēts ikmēneša pārbaudēs, parādīja aknu dzelzs koncentrācijas pārmaiņas, liecinot, ka seruma feritīna pārmaiņu virzienu var izmantot, lai kontrolētu atbildes reakciju uz ārstēšanu. Neliels klīnisko datu apjoms (29 pacienti ar sākotnēji normālu sirds funkciju), kas iegūts ar kodolmagnētisko rezonansi (KMR), liecina, ka ārstēšana ar deferaziroksu pa 10-30 mg/kg/dienā (disperģējamo tablešu formā) 1 gadu var samazināt arī dzelzs līmeni sirdī (KMR vidēji T2* palielinājās no 18,3 līdz 23,0 milisekundēm).

Pivotalā salīdzinošā pētījumā, kurā piedalījās 586 pacienti ar bēta talasēmiju un asins transfūziju izraisītu dzelzs pārslodzi, kopējās pacientu grupas analīze neapstiprināja aizdomas, ka deferaziroksa disperģējamās tablete būtu mazāk efektīvas nekā deferoksamīns. Veicot šī pētījuma *post-hoc* analīzi tika noskaidrots, ka pacientu apakšgrupā ar dzelzs jonu koncentrāciju aknās ≥ 7 mg Fe/g sausā svara, kuri tika ārstēti ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm (20 un 30 mg/kg) vai deferoksamīnu (35 līdz ≥ 50 mg/kg), tika sasniegta pietiekama efektivitāte. Tomēr pacientu apakšgrupā ar dzelzs jonu koncentrāciju aknās < 7 mg Fe/g sausā svara, kuri tika ārstēti ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm (5 un 10 mg/kg) vai deferoksamīnu (20 līdz 35 mg/kg), pietiekama efektivitāte netika sasniegta sakarā ar divu helātu dozēšanas disbalansu. Šis disbalanss radās, jo pacientiem, kuri tika ārstēti ar deferoksamīnu tika atļauts turpināt lietot to devu, ko viņi lietoja pirms klīniskā pētījuma, pat ja tā pārsniedza protokolā atzīmēto devu. No 56 pacientiem, jaunākiem par 6 gadiem, kuri piedalījās pivotalajā pētījumā, 28 pacienti saņēma deferaziroksa disperģējamās tabletes.

Preklīniskajos un klīniskajos pētījumos tika pierādīts, ka deferaziroksa disperģējamās tabletes ir tikpat aktīvas kā deferoksamīns, lietojot devu attiecībā 2:1 (piemēram, deferaziroksa disperģējamo tablešu devu, kas skaitliski atbilst pusei deferoksamīna devas). Deferaziroksa granulām var apsvērt devu attiecību 3:1 (piemēram, deferaziroksa granulā devu, kas skaitliski atbilst vienai trešajai daļai deferoksamīna devas). Tomēr šis dozēšanas ieteikums klīniskajos pētījumos netika perspektīvi novērtēts.

Bez tam, pacientiem ar dzelzs jonu koncentrāciju aknās ≥ 7 mg Fe/g sausā svara un vairākām reti sastopamām anēmijām vai sirpjveida anēmiju, deferaziroksa disperģējamās tabletes devās līdz pat 20 un 30 mg/kg izraisīja dzelzs koncentrācijas aknās un seruma feritīna līmeņa pazemināšanos, kas bija salīdzināms ar rezultātiem bēta talasēmijas pacientiem.

Nejaušinātu, placebo kontrolētu pētījumu veica 225 pacientiem ar MDS (zema/vidēja-1 riska) un asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi. Pētījuma rezultāti liecina, ka deferaziroksam ir pozitīva ietekme uz dzīvildzi bez slimības (*event-free survival* - EFS, kompleksais mērķa kritērijs, ieskaitot sirds vai aknu slimību gadījumus bez letāla iznākuma) un seruma feritīna līmeni. Drošuma profils bija atbilstošs iepriekš veiktiem pētījumiem pieaugušiem pacientiem ar MDS.

Pediatrikajiem pacientiem vecumā no 2 līdz < 6 gadiem, salīdzinot ar kopējo pieaugušo un vecāku pediatriko populāciju, 5 gadus ilgā novērošanas pētījumā, kurā 267 bērni ar asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi vecumā no 2 līdz < 6 gadiem (iekļaušanas brīdī) saņēma deferaziroksu, nebija klīniski nozīmīgas atšķirības Exjade drošuma un panesamības profilā, ieskaitot kreatinīna līmeņa serumā paaugstināšanos par $> 33\%$ un virs normas augšējās robežas ≥ 2 secīgās vizītēs (3,1%), kā arī alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanos vairāk kā 5 reizes virs augšējās normas

robežas (4,3%). No 145 pacientiem, kuri pabeidza pētījumu, par atsevišķiem ALAT un aspartāminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās gadījumiem ziņoja attiecīgi 20,0% un 8,3%.

Lai izvērtētu deferaziroksa apvalkoto tablešu un disperģējamo tablešu drošumu, 173 pieaugušos un pediatrikos pacientus ar asins pārliešanu izraisītu dzelzs pārslodzi vai mielodisplastisko sindromu pētījumā ārstēja 24 nedēļas. Apvalkotajām tabletēm un disperģējamajām tabletēm novēroja salīdzināmu drošuma profilu.

Tika veikts atklāts, attiecībā 1:1 randomizēts pētījums, kurā piedalījās 224 bērni vecumā no 2 līdz <18 gadiem ar asins pārliešanas atkarīgu anēmiju un dzelzs pārslodzi, lai novērtētu ārstēšanas līdzestību, efektivitāti un drošumu deferaziroksa granulu formai salīdzinājumā ar disperģējamo tablešu formu. Pētījumā lielākajai daļai pacientu (142, 63,4%) bija bēta talasēmija, 108 (48,2%) pacientiem iepriekš nebija veikta dzelzs helātus veidojoša terapija (DHT) (vecuma mediāna 2 gadi, 92,6% vecumā no 2 līdz <10 gadiem) un 116 (51,8%) iepriekš bija veikta DHT (vecuma mediāna 7,5 gadi, 71,6% vecumā no 2 līdz <10 gadiem), no kuriem 68,1% iepriekš bija saņēmuši deferaziroksu. Primārajā analizē, kas veikta DHT iepriekš nesaņēmušajiem pacientiem pēc 24 nedēļu ārstēšanas, līdzestības rādītājs bija attiecīgi 84,26% un 86,84% deferaziroksa disperģējamo tablešu grupā un deferaziroksa granulu grupā bez statistiski nozīmīgas atšķirības. Tāpat nebija statistiski nozīmīgas atšķirības vidējo vērtību izmaiņās no sākotnējām seruma feritīna (SF) vērtībām starp abām terapijas grupām (-171,52 µg/l [95% TI: -517,40; 174,36] disperģējamām tabletēm [DT] un 4,84 µg/l [95% TI: -333,58; 343,27] granulām, atšķirība starp vidējām vērtībām [granulas – DT] 176,36 µg/l [95% TI: -129,00; 481,72], divpusējā p-vērtība = 0,25). Pētījumā secināts, ka ārstēšanas līdzestība un efektivitāte neatšķīrās starp deferaziroksa granulām un deferaziroksa disperģējamo tablešu grupām dažādos laika punktos (24 un 48 nedēļas). Drošuma profils kopumā bija salīdzināms starp granulām un disperģējamām tablešu formām.

Pacientiem ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem un dzelzs pārslodzi ārstēšana ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm tika izvērtēta 1 gadu ilgā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā. Pētījumā tika salīdzināta divu grupu (sākušdevas 5 un 10 mg/kg/dienā, 55 pacienti katrā grupā) ārstēšanas ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm efektivitāte, salīdzinot ar placebo (56 pacienti). Pētījumā tika iekļauti 145 pieaugušie un 21 pediatrijas pacienti. Primārais efektivitātes parametrs bija dzelzs koncentrācijas aknās (LIC) izmaiņas salīdzinot ar sākumstāvokli pēc 12 mēnešu ārstēšanas. Viens no sekundārajiem efektivitātes parametriem bija seruma feritīna līmeņa izmaiņas laika posmā no sākumstāvokļa līdz ceturtajam ceturksnim. Ar sākumdevu 10 mg/kg/dienā deferaziroksa disperģējamās tabletes izraisīja kopējā dzelzs daudzuma organismā indikatoru samazināšanos. Vidēji dzelzs koncentrācija aknās samazinājās par 3,80 mg Fe/g dw pacientiem, kuri tika ārstēti ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm (sākušdeva 10 mg/kg/dienā), un palielinājās par 0,38 mg Fe/g dw pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo ($p<0,001$). Vidēji seruma feritīna līmenis pazeminājās par 222,0 µg/l pacientiem, kuri tika ārstēti ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm (sākušdeva 10 mg/kg/dienā), un paaugstinājās par 115 µg/l pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo ($p<0,001$).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

EXJADE granulas uzrāda lielāku biopieejamību, salīdzinot ar EXJADE disperģējamo zāļu formu. Pēc zāļu stipruma pielāgošanas tukšā dūšā granulu zāļu formas (4 x 90 mg) vidējais plazmas koncentrācijas zemlīknes laukums (AUC) bija ekvivalents EXJADE disperģējamajām tabletēm (500 mg). C_{max} palielinājās par 34% (90% TI: 27,9% - 40,3%), tomēr klīniskās iedarbības/atbildes reakcijas analīze neuzrādīja šī palielinājuma klīniski nozīmīgus efektus.

Uzsūkšanās

Deferazirokss (disperģējamo tablešu formā) pēc iekšķīgas lietošanas maksimālo koncentrāciju plazmā (C_{max}) sasniedz aptuveni 1,5-4 stundu laikā (t_{max}) (laika mediāna). Absolūtais zemlīknes virsmas laukums, kas raksturo deferaziroksa (disperģējamo tablešu formā) bioloģisko pieejamību (AUC) ir aptuveni 70%, salīdzinot ar intravenozo devu. Granulu absolūtā biopieejamība nav noteikta. Deferaziroksa granulu biopieejamība bija par 52% lielāka nekā disperģējamajām tabletēm.

Rezultāti no pētījuma par uztura ietekmi, veseliem indivīdiem lietojot granulas tukšā dūšā un ar taukvielām trūcīgu (tauku saturs = aptuveni 30% no kalorijām) vai taukvielām bagātu (tauku saturs >50% no kalorijām) maltīti, liecināja, ka AUC un C_{max} bija nedaudz pazemināts pēc taukvielām trūcīgas maltītes (attiecīgi 10% un 11%). Pēc taukvielām bagātīgas maltītes tikai AUC bija nedaudz palielināts (18%). Lietojot granulas kopā ar ābolu sulu vai jogurtu, ēdiena ietekmi nenovēroja.

Izkliede

Deferazirokss labi (99%) saistās ar plazmas olbaltumiem, gandrīz tikai ar seruma albumīniem, un tam ir neliels izkļiedes tilpums – aptuveni 14 litri pieaugušajiem.

Biotransformācija

Glikuronizācija ir galvenais deferaziroksa metabolisma ceļš, pēc tam notiek izdalīšanās ar žulti. Domājams, ka notiek glikuronīdu dekonjugācija zarnās ar sekojošu reabsorbciju (enterohepatiska reciklēšanās): pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem, holestiramīna ievadīšana pēc vienas deferaziroksa devas lietošanas izraisīja deferaziroksa iedarbības (AUC) samazināšanos par 45%.

Deferaziroksu glikuronizē galvenokārt UGT1A1, mazākā mērā UGT1A3. Deferaziroksa CYP450-katalizētais (oksidatīvais) metabolisms cilvēkam ir nenozīmīgs (aptuveni 8%). *In vitro* netika novērota deferaziroksa metabolisma inhibīcija ar hidroksiuurīnvielu.

Eliminācija

Deferazirokss un tā metabolīti galvenokārt tiek izvadīti ar izkārnījumiem (84% no devas). Deferaziroksa un tā metabolītu izvadīšana caur nierēm ir minimāla (8% no devas). Vidējais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir no 8 līdz 16 stundām. Deferaziroksa izvadi ar žulti nodrošina MRP2 un MXR (BCRP).

Linearitāte/nelinearitāte

Deferaziroksa C_{max} un AUC_{0-24h} pastāvīgas koncentrācijas apstākļos palielinās aptuveni lineāri līdz ar devu. Lietojot vairākkārtējas devas, kopējā iedarbība palielinās ar kumulācijas faktoru 1,3-2,3.

Raksturojums atsevišķām pacientu grupām

Bērni

Pēc atsevišķu un daudzkārtēju devu lietošanas kopējā deferaziroksa iedarbība pusaudžiem (12 - ≤17 g.v.) un bērniem (2 - <12 g.v.) bija mazāka nekā pieaugušiem pacientiem. Par 6 gadiem jaunākiem bērniem kopējā iedarbība bija aptuveni par 50% mazāka nekā pieaugušajiem. Devas tiek individuāli pielāgotas atbilstoši atbildes reakcijai, tāpēc nav paredzamas klīniskas sekas.

Dzimums

Sievietēm ir nedaudz mazāks deferaziroksa šķietamais klīrenss (par 17,5%) nekā vīriešiem. Devas tiek individuāli pielāgotas atbilstoši atbildes reakcijai, tāpēc nav paredzamas klīniskas sekas.

Gados vecāki pacienti

Deferaziroksa farmakokinētika gados vecākiem pacientiem (65 gadus veciem vai vecākiem) nav pētīta.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

Deferaziroksa farmakokinētika pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pētīta. Deferaziroksa farmakokinētiku neietekmēja aknu transamināžu līmenis, kas līdz 5 reizēm pārsniedza normas augšējo robežu.

Klīniskajos pētījumos, lietojot vienreizējas deferaziroksa disperģējamo tablešu 20 mg/kg devas, pacientiem ar viegliem (A klase pēc Child-Pugh) un vidēji smagiem (B klase pēc Child-Pugh) aknu darbības traucējumiem zāļu vidējā iedarbība palielinājās attiecīgi par 16% un 76%, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu funkciju. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deferaziroksa vidējais C_{max} palielinājās par 22%. Vienam pacientam ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc Child-Pugh) iedarbība palielinājās 2,8 reizes (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti vai iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkiem. Galvenās atrades bija toksiska ietekme uz nierēm un lēcas apduļķošanās (katarakta). Līdzīgas atrades tika novērotas jaundzimušajiem un jauniem dzīvniekiem. Toksisko ietekmi uz nierēm uzskata galvenokārt par dzelzs trūkuma sekām dzīvniekiem, kuriem iepriekš nebija dzelzs pārslodzes.

Genotoksicitātes testi *in vitro* bija negatīvi (*Ames* tests, hromosomu aberācijas tests), bet deferazirokss letālās devās ar dzelzi nepiesātinātām žurkām izraisīja kodoliņu veidošanos *in vivo* kaulu smadzenēs, bet ne aknās. Šādu iedarbību nenovēroja iepriekš ar dzelzi piesātinātām žurkām. Deferazirokss nebija kancerogēns, lietojot to žurkām 2 gadu pētījumā, un transgēniskām p53+/- heterozigotām pelēm 6 mēnešu pētījumā.

Toksiskās ietekmes potenciālu uz vairošanos vērtēja žurkām un trušiem. Deferazirokss nebija teratogēns, bet izraisīja skeleta variāciju un nedzīvi dzimušu mazuļu sastopamības palielināšanos žurkām, lietojot lielas devas, kas bija stipri toksiskas ar dzelzi nepārsātinātai mātei. Deferazirokss neizraisīja citu ietekmi uz auglību vai vairošanos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Celuloze, mikrokristāliska
Krospovidons
Povidons
Magnija stearāts
Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens
Poloksamērs

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Polietilēna tereftalāta (PET)/Alumīnija/polietilēna (PE) folijas paciņas.

Vienas kastītes iepakojumā 30 paciņas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

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

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

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2006. gada 28. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 18. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

EXJADE 90 mg, 180 mg un 360 mg apvalkotās tabletes

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

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

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

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

EXJADE 90 mg, 180 mg and 360 mg granulas paciņā

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
 - ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Katrā dalībvalstī pirms EXJADE laišanas tirgū RAĪ ar nacionālo kompetento iestādi jāsaskaņo izglītojošās programmas gala saturs, formāts un izplatīšanas veids, taja skaitā komunikācijas plāns, izplatīšanas veids un jebkādi citi programmas aspekti.

Izglītojošās programmas mērķis ir informēt veselības aprūpes speciālistus un pacientus par šādu risku mazināšanu:

- neatbilstošu lietošanu un bioloģisku uzraudzību
- zāļu lietošanas kļūdām, kas radušās, pārejot no EXJADE apvalkotajām tabletēm/granulām; uz deferaziroksa disperģējamo tablešu ģenēriskām versijām.

Zāļu lietošanas kļūdu risks ir saistīts ar pāreju starp EXJADE apvalkotajām tabletēm/granulām un ģenēriskām deferaziroksa disperģējamām tabletēm, kas pieejamas tirgū dažādiem reģistrācijas apliecības īpašniekiem, un, ja nepieciešams, atkarībā no šo zāļu formu līdzāspastāvēšanas valsts līmenī. Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka tirgū laišanas brīdī katrā dalībvalstī, kur EXJADE tirgo, visiem ārstiem un pacientiem, kuriem plāno izrakstīt, izplatīt un lietot EXJADE, ir izsniegta sekojoša izglītojošā materiāla pakete pieejamajām zāļu formām (t.i., EXJADE apvalkotajām tabletēm un EXJADE granulām) un visām indikācijām:

- Izglītojošais materiāls ārstam
- Informācijas pakete pacientam.

Jāveic papildus periodiska materiālu izplatīšana, īpaši pēc būtiskiem drošuma informācijas grozījumiem produkta informācijā, kas pamato izglītojošo materiālu atjaunināšanu.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam zāļu formām (apvalkotajām tabletēm un granulām) jālieto atšķirīgs ārējais iepakojums, blisteri un tabletes.

Izglītojošam materiālam ārstam jāsaturs:

- Zāļu apraksts
- Vadlīnijas veselības aprūpes speciālistam (ietver arī kontrolesarakstu ārstam).

Vadlīnijām veselības aprūpes speciālistam jāsaturs sekojoši pamatelementi, ja nepieciešams, atkarībā no šo zāļu formu līdzāspastāvēšanas valsts līmenī:

- Eiropas Savienībā pieejamo deferaziroksa formu (EXJADE apvalkoto tablešu un granulu) apraksts:
 - atšķirīgās dozēšanas shēmas;
 - atšķirīgie lietošanas veidi.
- EXJADE apvalkoto tablešu/granulu un EXJADE disperģējamo tablešu devu pārrēķina tabula kā atsauce, pārejot no EXJADE apvalkotajām tabletēm/granulām uz ģenēriskajām deferaziroksa disperģējamām tabletēm.
- Ieteicamās devas un nosacījumi, uzsākot ārstēšanu.
- Nepieciešamība katru mēnesi kontrolēt feritīna līmeni serumā.
- Tā kā dažiem pacientiem deferazirokss izraisa seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos:
 - Nepieciešams kontrolēt seruma kreatinīna līmeni:
 - Divas reizes atkārtoti pirms terapijas uzsākšanas
 - Ik nedēļu pirmā mēneša laikā pēc terapijas uzsākšanas vai terapijas izmaiņām
 - Pēc tam katru mēnesi.
 - Nepieciešams samazināt devu par 7 mg/kg, ja:
 - Pieaugušajiem seruma kreatinīna līmenis paaugstinās vairāk kā par 33% virs vidējā līmeņa pirms terapijas un kreatinīna klīrenss pazeminās zem normālā raksturlieluma zemākās robežas (LLN) (90 ml/min).
 - Bērniem: vai nu seruma kreatinīna līmenis paaugstinās virs vecumam atbilstošās normas augšējās robežas (ULN), vai kreatinīna klīrenss pazeminās zem normālā raksturlieluma zemākās robežas (LLN) divu sekojošu vizīšu laikā.
 - Nepieciešams pārtraukt terapiju pēc devas samazināšanas, ja paaugstinās seruma kreatinīna līmenis:
 - Pieaugušajiem un bērniem: seruma kreatinīna līmenis saglabājas vairāk kā par 33% virs vidējā līmeņa pirms terapijas vai kreatinīna klīrenss pazeminās zem normālā raksturlieluma zemākās robežas (LLN) (90 ml/min).
 - Nepieciešams apsvērt iespēju veikt nieru biopsiju:
 - Seruma kreatinīna līmenis ir paaugstināts un tiek novērotas arī citas anomālijas (piemēram, proteīnūrija, *Fanconi* sindroma simptomi).
- Kreatinīna klīrensa noteikšanas nozīme.
- Īss pārskats par kreatinīna klīrensa noteikšanas metodēm.
- Tā kā pacientiem EXJADE terapijas laikā var novērot seruma transamināžu līmeņa paaugstināšanos:
 - Nepieciešams veikt aknu funkciju pārbaudi pirms zāļu izrakstīšanas, vēlāk turpinot kontroli ar mēneša intervālu vai biežāk atkarībā no klīniskajām indikācijām.
 - Zāles nedrīkst izrakstīt pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.
 - Nepieciešams pārtraukt terapiju, ja novēro persistējošu vai progresējošu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos.
- Nepieciešamība veikt ikgadēju dzirdes un oftalmoloģisko izmeklēšanu.
- Nepieciešams izveidot uzskaites tabulu, kurā tiktu atzīmēti seruma kreatinīna, kreatinīna klīrensa, proteīnūrijas, aknu enzīmu un feritīna līmeņa rādītāji pirms terapijas uzsākšanas, piemēram:

Pirms terapijas uzsākšanas	
Seruma kreatinīna līmenis Diena - X	1. vērtība
Seruma kreatinīna līmenis Diena - Y	2. vērtība

X un Y ir dienas (nav noteiktas) kad tiek veiktas pārbaudes pirms terapijas uzsākšanas.

- Brīdinājums par pārmērīgu helātu veidošanās risku un nepieciešamību rūpīgi kontrolēt seruma feritīna līmeni un nieru un aknu darbības funkciju.
- Nosacījumi ārstēšanas devu pielāgošanai un pārtraukšanai, sasniedzot mērķa feritīna līmeni serumā +/- dzelzs koncentrāciju aknās.
- Ārstēšanas ieteikumi ar asins pārlišanu nesaistītas talasēmijas sindromam (*Non-transfusion-dependent thalassaemia* – NTDT):
 - Informācija, ka pacientiem ar NTDT ir paredzēts tikai viens ārstēšanas kurss
 - Brīdinājums par nepieciešamību pediatriskajiem pacientiem rūpīgi kontrolēt dzelzs koncentrāciju aknās un feritīna līmeni serumā
 - Brīdinājums, ka ilgstošas ārstēšanas ietekme pediatriskajiem pacientiem šobrīd nav zināma

Informācijas paketei pacientam jāsaturs:

- Lietošanas instrukcija
- Vadlīnijas pacientam.

Vadlīnijām pacientam jāsaturs sekojoši pamatelementi:

- Informācija par regulāras seruma kreatinīna, kreatinīna klīrensa, proteīnūrijas, aknu enzīmu un feritīna līmeņa pārbaudes nepieciešamību.
- Informācija, ka gadījumā, ja tiek novēroti nopietni nieru darbības traucējumi, var tikt apsvērta iespēja veikt nieru biopsiju.
- Dažādu iekšķīgi lietojamu zāļu formu (t.i., apvalkoto tablešu, granulu un ģenērisko deferaziroksa disperģējamo tablešu) pieejamība un šo formu galvenās atšķirības (piem., atšķirīgas dozēšanas shēmas, atšķirīgi lietošanas nosacījumi, īpaši saistībā ar ēdienu)

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (<i>PASS – non-interventional post-authorisation safety study</i>): RAĪ, lai izvērtētu deferaziroksa disperģējamo un apvalkoto tablešu ilgstošas lietošanas ietekmi un drošumu, atbilstoši <i>CHMP</i> apstiprinātam protokolam, jāveic novērojuma kohortas pētījums pediatriskajiem pacientiem vecumā no 10 gadiem ar talasēmiju, kas nav saistīta ar asins pārlišanu, un kuriem deferoksamīna lietošana ir kontrindicēta vai nepiemērota, Klīniskā pētījuma ziņojums jāiesniedz līdz	2025. gada jūlijs

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KARTONA KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Exjade 90 mg apvalkotās tabletes

deferasiroxum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 90 mg deferaziroksa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/356/011	30 apvalkotās tabletes
EU/1/06/356/012	90 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Exjade 90 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA KARTONA KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM
(IESKAITOT BLUE BOX)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Exjade 90 mg apvalkotās tabletes

deferasiroxum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 90 mg deferaziroksa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums: 300 (10 kastītes ar 30) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/06/356/013 300 (10 kastītes ar 30) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Exjade 90 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Exjade 90 mg apvalkotās tabletes

deferasiroxum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 90 mg deferaziroksa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMS**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/356/013

300 (10 kastītes ar 30) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Exjade 90 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Exjade 90 mg apvalkotās tabletes
deferasiroxum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KARTONA KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Exjade 180 mg apvalkotās tabletes

deferasiroxum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 180 mg deferaziroksa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/356/014	30 apvalkotās tabletes
EU/1/06/356/015	90 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Exjade 180 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA KARTONA KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM
(IESKAITOT BLUE BOX)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Exjade 180 mg apvalkotās tabletes

deferasiroxum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 180 mg deferaziroksa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums: 300 (10 kastītes ar 30) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/356/016 300 (10 kastītes ar 30) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Exjade 180 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Exjade 180 mg apvalkotās tabletes

deferasiroxum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 180 mg deferaziroksa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMS**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/356/016

300 (10 kastītes ar 30) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Exjade 180 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Exjade 180 mg apvalkotās tabletes
deferasiroxum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KARTONA KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Exjade 360 mg apvalkotās tabletes

deferasiroxum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 360 mg deferaziroksa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/356/017	30 apvalkotās tabletes
EU/1/06/356/018	90 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Exjade 360 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA KARTONA KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (IESKAITOT BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Exjade 360 mg apvalkotās tabletes

deferasiroxum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 360 mg deferaziroksa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums: 300 (10 kastītes ar 30) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/356/019

300 (10 kastītes ar 30) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Exjade 360 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Exjade 360 mg apvalkotās tabletes

deferasiroxum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 360 mg deferaziroksa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMS**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/356/019

300 (10 kastītes ar 30) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Exjade 360 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Exjade 360 mg apvalkotās tabletes
deferasiroxum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Exjade 90 mg granulas paciņā
deferasiroxum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra paciņa satur 90 mg deferaziroksa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Granulas paciņā

30 paciņas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/356/020 30 paciņas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Exjade 90 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PACIŅAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)
--

Exjade 90 mg granulas
deferasiroxum
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

162 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Exjade 180 mg granulas paciņā
deferasiroxum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra paciņa satur 180 mg deferaziroksa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Granulas paciņā

30 paciņas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/356/021 30 paciņas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Exjade 180 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PACIŅAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)
--

Exjade 180 mg granulas
deferasiroxum
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

324 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Exjade 360 mg granulas paciņā
deferasiroxum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra paciņa satur 360 mg deferaziroksa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Granulas paciņā

30 paciņas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/356/022 30 paciņas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Exjade 360 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PACIŅAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)
--

Exjade 360 mg granulas
deferasiroxum
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

648 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

EXJADE 90 mg apvalkotās tabletes
EXJADE 180 mg apvalkotās tabletes
EXJADE 360 mg apvalkotās tabletes
deferasiroxum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir EXJADE un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms EXJADE lietošanas
3. Kā lietot EXJADE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt EXJADE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir EXJADE un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir EXJADE

EXJADE sastāvā ir aktīvā viela, ko sauc par deferaziroksu. Tas ir dzelzs helātus veidojošs līdzeklis – zāles, ko lieto pārmērīga dzelzs daudzuma izvadīšanai no organisma (ko sauc arī par dzelzs pārslodzi). Tas saista un izvada lieko dzelzi, kas tad tiek izvadīts pārsvarā ar izkārnījumiem.

Kādam nolūkam lieto EXJADE

Pacientiem, kuri slimo ar dažāda veida anēmijām (piemēram, talasēmiju, sirpjveida šūnu anēmiju vai mielodisplastiskiem sindromiem (MDS)), var būt nepieciešamas atkārtotas asins pārliešanas. Taču atkārtota asins pārliešana var izraisīt pārmērīga dzelzs daudzuma uzkrāšanos. Tas notiek tāpēc, ka asins sastāvā ir dzelzs un Jūsu organisms dabiskā veidā neizvada lieko dzelzi, ko esat saņēmuši ar pārliešajām asinīm. Pacientiem ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem, galvenokārt pastiprinātas dzelzs uzsūkšanās no pārtikas dēļ, kas ir atbildes reakcija samazinātajam asins šūnu skaitam, ar laiku var rasties dzelzs pārslodze. Ar laiku liekais dzelzs daudzums var bojāt dzīvībai svarīgus orgānus, piemēram, aknas un sirdi. Lai izvadītu lieko dzelzi un mazinātu orgānu bojājuma risku, lieto zāles, ko sauc par *dzelzs helātus veidojošiem līdzekļiem*.

EXJADE lieto, lai ārstētu biežas asins pārliešanas izraisītu hronisku dzelzs pārslodzi pacientiem, vecākiem par 6 gadiem, ar bēta talasēmiju.

EXJADE lieto arī asins pārliešanas izraisītas hroniskas dzelzs pārslodzes ārstēšanai gadījumos, kad deferoksamīna terapija ir kontrindicēta vai nav piemērota pacientiem ar bēta talasēmiju un pārsvarā ar neregulāru asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi, pacientiem ar cita veida anēmijām un bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem.

EXJADE lieto arī hroniskas dzelzs pārslodzes, kas saistīta ar talasēmijas sindromiem, bet nav saistīta ar asins pārlišanu, kad helātus veidojoša terapija ar deferoksamīnu ir kontrindicēta vai nepiemērota pacientiem vecumā no 10 gadiem.

2. Kas Jums jāzina pirms EXJADE lietošanas

Nelietojiet EXJADE šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret deferaziroksu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja tas attiecas uz Jums, **pasakiet to savam ārstam pirms EXJADE lietošanas**. Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, lūdziet padomu ārstam.
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga nieru slimība.
- ja Jūs šobrīd lietojat jebkādas citas dzelzs helātus saturošas zāles.

EXJADE nav ieteicams lietot

- ja Jums ir progresējošs mielodisplastiskais sindroms (MDS; samazināta asins šūnu veidošanās kaulu smadzenēs) vai progresējošs ļaundabīgs audzējs.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms EXJADE lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi.
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi, kas saistīti ar dzelzs pārslodzi.
- ja Jūs pamanāt būtisku izdalītā urīna daudzuma samazināšanos (nieru darbības traucējumu pazīme).
- ja Jums attīstās smagi izsitumi vai apgrūtināta elpošana un reibonis, vai sejas vai rīkles tūska (smagu alerģisku reakciju pazīmes, skatīt arī apakšpunktu 4. „Iespējamās blakusparādības”).
- ja Jums ir jebkuru sekojošo simptomu kombinācija: izsitumi, ādas apsārtums, čūlas uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, smags drudzis, gripai līdzīgi simptomi, palielināti limfmezgli (smagu ādas reakciju pazīmes, skatīt arī 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).
- ja Jums vienlaicīgi attīstās miegainība, sāpes vēdera augšējā daļā, attīstās vai pastiprinās ādas vai acu dzelte un tumšas krāsas urīns (aknu darbības traucējumu pazīmes).
- ja Jums ir apgrūtināta domāšana, informācijas atcerēšanās vai sarežģītumu risināšana, esat mazāk uzmanīgs vai Jums ir samazinājusiessaprašanas spēja, vai jūtaties ļoti miegains un bez enerģijas (augsta amonija līmeņa asinīs pazīme, kas var būt saistīta ar aknu vai nieru darbības traucējumiem; skatīt arī 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).
- ja Jums ir asins vemšana un/vai melni izkārnījumi.
- ja Jums bieži ir sāpes vēderā, īpaši pēc ēšanas vai pēc EXJADE lietošanas.
- ja Jums bieži ir grēmas.
- ja asins analīzēs Jums konstatēts zems trombocītu vai balto asins šūnu skaits.
- ja Jums ir redzes miglošanās.
- ja Jums ir caureja vai vemšana.

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam.

EXJADE terapijas uzraudzība

Ārstēšanas laikā Jums regulāri tiks veiktas asins un urīna analīzes. Tajās tiks pārbaudīts dzelzs daudzums Jūsu organismā (*feritīna* līmenis asinīs), lai redzētu, cik labi EXJADE iedarbojas. Ar analīzēm tiks pārbaudīta arī Jūsu nieru darbība (kreatinīna līmenis asinīs, proteīnu klātbūtne urīnā) un aknu darbība (transamināžu līmenis asinīs). Jūsu ārsts var Jums ieteikt veikt nieru biopsiju, ja viņam/viņai radīsies aizdomas par nopietniem nieru bojājumiem. Jums var arī veikt MRI (magnētiskās rezonanses izmeklējumus), lai noteiktu dzelzs daudzumu Jūsu aknās. Jūsu ārsts ņems vērā šo analīžu rezultātus, kad lems par Jums piemērotāko EXJADE devu un izmantos šo analīžu rezultātus, lai pieņemtu lēmumu, kad Jums būtu jāpārtrauc EXJADE lietošana.

Katru gadu ārstēšanas laikā piesardzības dēļ Jums tiks pārbaudīta redze un dzirde.

Citas zāles un EXJADE

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši pievērsiet uzmanību sekojošām zālēm:

- citi dzelzs helāti, ko nedrīkst lietot vienlaicīgi ar EXJADE,
- antacīdi (zāles grēmu/dedzināšanas ārstēšanai), kuru sastāvā ir alumīnijs, ko nedrīkst lietot tajā pašā dienas laikā kad EXJADE,
- ciklosporīns (lieto, lai novērstu pārstādītā orgāna atgrūšanu vai citu slimību gadījumā, piemēram, reimatoīdais artrīts vai atopiskais dermatīts),
- simvastatīns (lieto, lai pazeminātu holesterīna līmeni asinīs),
- daži pretsāpju un pretiekaisuma līdzekļi (piemēram, aspirīns, ibuprofēns, kortikosteroīdi),
- perorālie bisfosfonāti (lieto, lai ārstētu osteoporozi),
- antikoagulantus (lieto, lai novērstu vai ārstētu asins trombu veidošanos),
- hormonālie kontracepcijas līdzekļi (pretapaugļošanās līdzekļi),
- bepridils, ergotamīns (lieto sirds problēmām un migrēnai),
- repaglinīds (lieto, lai ārstētu diabētu),
- rifampicīns (lieto, lai ārstētu tuberkulozi),
- fenitoīns, fenobarbitāls, karbamazepīns (lieto, lai ārstētu epilepsiju),
- ritonavīrs (lieto, lai ārstētu HIV infekciju),
- paklitaksels (lieto, lai ārstētu vēzi),
- teofilīns (lieto, lai ārstētu elpošanas slimības, piemēram, astmu),
- klozapīns (lieto, lai ārstētu psihiskos traucējumus, piemēram, šizofrēniju),
- tizanidīns (lieto, lai atslābinātu muskuļus),
- olestiramīns (lieto, lai pazeminātu holesterīna līmeni asinīs),
- busulfāns (lieto pirms transplantācijas, lai sagrautu kaulu smadzenes pirms transplantāta),
- midazolāms (lieto, lai mazinātu trauksmi un/vai miega traucējumus).

Var būt nepieciešams veikt papildus izmeklējumus, lai kontrolētu dažu zāļu koncentrāciju asinīs.

Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)

65 gadus veci un vecāki cilvēki EXJADE drīkst lietot tādā pašā devā kā citi pieaugušie. Gados vecākiem pacientiem blakusparādības (it īpaši caureja) var attīstīties biežāk nekā gados jauniem pacientiem. Ārstam šie pacienti rūpīgi jākontrolē, lai konstatētu blakusparādības, kuru gadījumā var būt nepieciešams veikt devas korekciju.

Bērni un pusaudži

Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuriem tiek regulāri veikta asins pārļiešana, un bērni un pusaudži vecāki par 10 gadiem, kuriem netiek veikta regulāra asins pārļiešana, drīkst lietot EXJADE. Pacientam augot, ārsts pielāgos devu.

EXJADE nav ieteicams lietot bērniem, kuri ir jaunāki par 2 gadiem.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

EXJADE nav ieteicams grūtniecības laikā, ja vien nav noteikti nepieciešams.

Ja Jūs šobrīd izmantojat hormonālu kontracepcijas līdzekli, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās, Jums vajadzētu lietot papildus vai cita veida kontracepcijas līdzekli (piem., prezervatīvu), jo EXJADE var samazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti.

Ārstēšanas laikā ar EXJADE bērna barošana ar krūti nav ieteicama.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja pēc EXJADE lietošanas jūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekli un nedarbiniet nekādas iekārtas vai mehānismus, līdz nejutaties atkal labi.

EXJADE satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot EXJADE

Ārstēšanu ar EXJADE kontrolēs ārsts, kuram ir pieredze asins pārliešanas izraisītas dzelzs pārslodzes ārstēšanā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiat ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz EXJADE lietot

EXJADE deva visiem pacientiem ir atkarīga no ķermeņa masas. Ārsts aprēķinās Jums nepieciešamo devu un pateiks, cik daudz tablešu katru dienu lietot.

- Pacientiem, kuriem veic regulāru asins pārliešanu, parastā EXJADE apvalkoto tablešu dienas deva ārstēšanas sākumā ir 14 mg uz kilogramu ķermeņa masas. Ņemot vērā Jūsu individuālās ārstēšanas vajadzības, ārsts var ieteikt lielāku vai mazāku sākuma devu.
- Pacientiem, kuriem neveic regulāru asins pārliešanu, parastā EXJADE apvalkoto tablešu dienas deva ārstēšanas sākumā ir 7 mg uz kilogramu ķermeņa masas.
- Atkarībā no tā, kāda ir Jūsu atbildes reakcija pret ārstēšanu, Jūsu ārsts vēlāk var pielāgot ārstēšanu, palielinot vai samazinot devu.
- Maksimālā ieteicamā EXJADE apvalkoto tablešu dienas deva ir:
 - 28 mg uz kilogramu ķermeņa masas pacientiem, kuriem veic regulāru asins pārliešanu,
 - 14 mg uz kilogramu ķermeņa masas pieaugušiem pacientiem, kuriem neveic regulāru asins pārliešanu,
 - 7 mg uz kilogramu ķermeņa masas bērniem un pusaudžiem, kuriem neveic regulāru asins pārliešanu.

Dažās valstīs deferazirokss var būt pieejams arī citu ražotāju disperģējamu tablešu veidā. Ja pāriesiet no šādām disperģējamām tabletēm uz EXJADE apvalkotajām tabletēm, Jūsu deva mainīsies. Jūsu ārsts aprēķinās Jums nepieciešamo devu un pateiks, cik apvalkoto tablešu jālieto katru dienu.

Kad lietot EXJADE

- Lietojiet EXJADE ar nelielu daudzumu ūdens vienu reizi dienā, katru dienu aptuveni vienā un tai pašā laikā.
- Lietojiet EXJADE apvalkotās tabletes vai nu tukšā dūšā vai kopā ar vieglu maltīti.

EXJADE lietošana katru dienu vienā un tai pašā laikā arī palīdzēs atcerēties, ka jālieto tabletes.

Pacienti, kuri nevar norīt veselu tableti, EXJADE apvalkoto tableti var sasmalcināt un uzbērt visu devu uz mīksta ēdiena, piemēram, jogurta vai ābolu biezeņa (sasmalcināta ābola). Deva jālieto nekavējoties un pilnībā. To nedrīkst uzglabāt, lietošanai vēlāk.

Cik ilgi jālieto EXJADE

Turpiniet EXJADE lietošanu katru dienu tik ilgi, cik ārsts Jums teicis. Šī ir ilgstoša ārstēšana, kas var ilgt mēnešiem vai gadiem. Ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu veselības stāvokli, lai pārliecinātos, vai ārstēšanai ir vēlamais rezultāts (skatīt arī apakšpunktu 2.: “EXJADE terapijas uzraudzība”).

Ja Jums ir jautājumi par to, cik ilgi lietot EXJADE, vaicājiat savam ārstam.

Ja esat lietojis EXJADE vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz EXJADE vai kāds cits nejauši lietojis Jūsu tabletes, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai slimnīcu un lūdziet padomu. Parādiat ārstam tablešu iepakojumu. Var būt nepieciešama neatliekama medicīniska ārstēšana. Jums var būt tādas pazīmes kā sāpes vēderā, caureja, slikta dūša un vemšana, un nieru vai aknu problēmas, kas var būt nopietnas.

Ja esat aizmirsis lietot EXJADE

Ja esat aizmirsis devu, lietojiet to, līdzko atceraties, tai pašā dienā. Nākamo devu lietojiet atbilstoši plānam. Nelietojiet dubultu devu nākamajā dienā, lai aizvietotu aizmirsto tableti(es).

Ja pārtraucat lietot EXJADE

Nepārtrauciet EXJADE lietošanu, ja vien ārsts Jums to neiesaka. Ja pārtrauksiet lietošanu, liekais dzelzs vairs netiks izvadīts no Jūsu organisma (skatīt arī apakšpunktu “Cik ilgi jālieto EXJADE”).

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Vairums blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagi izteiktas un parasti izzūd pēc dažu dienu vai nedēļu ārstēšanas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas, var būt nepieciešama neatliekama medicīniska palīdzība.

Šīs blakusparādības rodas retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem) vai reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem).

- Ja Jums rodas smagi izsitumi, vai ir apgrūtināta elpošana un reibonis vai tūska, galvenokārt sejas vai rīkles (smagu alerģisku reakciju pazīmes),
- Ja Jums ir jebkuru sekojošo simptomu kombinācija: izsitumi, ādas apsārtums, čūlas uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, smags drudzis, gripai līdzīgi simptomi, palielināti limfmezgli (smagu ādas reakciju pazīmes),
- Ja Jūs pamanāt būtisku izdalītā urīna daudzuma samazināšanos (nieru darbības traucējumu pazīme),
- Ja Jums vienlaicīgi attīstās miegainība, sāpes vēdera augšējā daļā, attīstās vai pastiprinās ādas vai acu dzelte un tumšas krāsas urīns (aknu darbības traucējumu pazīmes),
- Ja Jums ir apgrūtināta domāšana, informācijas atcerēšanās vai sarežģītumu risināšana, esat mazāk uzmanīgs vai Jums ir samazinājusies saprašanas spēja, vai jūtaties ļoti miegains un bez enerģijas (augsta amonija līmeņa asinīs pazīme, kas var būt saistīta ar aknu vai nieru darbības traucējumiem un var izraisīt smadzeņu darbības traucējumus),
- Ja Jums ir asins vemšana un/vai melni izkārnījumi,
- Ja Jums bieži ir sāpes vēderā, īpaši pēc ēšanas vai pēc EXJADE lietošanas,
- Ja Jums bieži ir grēmas,
- Ja Jums ir daļējs redzes zudums,
- Ja Jums ir stipras sāpes vēdera augšdaļā (pankreatīts),

pārtrauciet šo zāļu lietošanu un uzreiz pasakiet to ārstam.

Dažas blakusparādības var kļūt nopietnas.

Šīs blakusparādības rodas retāk.

- Ja Jums kļūst miglaina redze,
- ja Jums pavājinās dzirde,

pēc iespējas ātrāk pasakiet to savam ārstam.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem).

- Izmainīti nieru funkciju rādītāji.

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem).

- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi, piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā, vēdera pūšanās, aizcietējums, gremošanas traucējumi
- Izsitumi
- Galvassāpes
- Izmainīti aknu funkciju rādītāji
- Nieze
- Izmaiņas urīna analīzēs (olbaltums urīnā)

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums izpaužas smagi, pasakiet to savam ārstam.

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem).

- Reibonis
- Drudzis
- Kakla iekaisums
- Roku vai kāju pietūkums
- Ādas krāsas izmaiņas
- Trauksme
- Miega traucējumi
- Nogurums

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums izpaužas smagi, pasakiet to savam ārstam.

Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

- Samazināts asins šūnu, kas saistītas ar asins recēšanu, skaits (trombocitopēnija), samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmijas pastiprināšanās), samazināts balto asins šūnu skaits (neitropēnija) vai samazināts visu veidu asins šūnu skaits (pancitopēnija)
- Matu izkrišana
- Nierakmeņi
- Samazināts urīna daudzums
- Kuņģa vai zarnas sienas plīsums, kas var būt sāpīgs un izraisīt sliktu dūšu
- Stipras sāpes vēdera augšdaļā (pankreatīts)
- Skābju līmeņa izmaiņas asinīs

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt EXJADE

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Nelietojiet tādu iepakojumu, kas ir bojāts, vai ir redzams, ka tas bijis atvērts.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko EXJADE satur

Aktīvā viela ir deferazirokss.

Katra EXJADE 90 mg apvalkotā tablete satur 90 mg deferaziroksa.

Katra EXJADE 180 mg apvalkotā tablete satur 180 mg deferaziroksa.

Katra EXJADE 360 mg apvalkotā tablete satur 360 mg deferaziroksa.

Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliska celuloze, krospovidons, povidons, magnija stearāts, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds un poloksamērs. Tabletes apvalks satur hipromelozi, titāna dioksīdu (E171), makrogolu (4000), talku, indigo karmīna alumīnija krāsvielu (E132).

EXJADE ārējais izskats un iepakojums

EXJADE ir apvalkoto tablešu veidā. Tabletes ir ovālas un abpusēji izliektas.

- EXJADE 90 mg apvalkotās tabletes ir gaiši zilas un tām vienā pusē ir uzdruka „90”, bet otrā – „NVR”.
- EXJADE 180 mg apvalkotās tabletes ir vidēji zilas un tām vienā pusē ir uzdruka „180”, bet otrā – „NVR”.
- EXJADE 360 mg apvalkotās tabletes ir tumši zilas un tām vienā pusē ir marķējums „360”, bet otrā – „NVR”.

Katrs blistera iepakojums satur 30 vai 90 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojums satur 300 (10 kastītes ar 30) apvalkotās tabletes.

Jūsu valstī var nebūt pieejami visi iepakojuma lielumi vai stiprumi.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

Ražotājs

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Vācija

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764

08013 Barcelona

Spānija

Sandoz S.R.L.

Str. Livezeni nr. 7A

540472 Targu Mures

Rumānija

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

EXJADE 90 mg granulas paciņā
EXJADE 180 mg granulas paciņā
EXJADE 360 mg granulas paciņā
deferasiroxum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir EXJADE un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms EXJADE lietošanas
3. Kā lietot EXJADE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt EXJADE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir EXJADE un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir EXJADE

EXJADE sastāvā ir aktīvā viela, ko sauc par deferaziroksu. Tas ir dzelzs helātus veidojošs līdzeklis – zāles, ko lieto pārmērīga dzelzs daudzuma izvadīšanai no organisma (ko sauc arī par dzelzs pārslodzi). Tas saista un izvada lieko dzelzi, kas tad tiek izvadīts pārsvarā ar izkārnījumiem.

Kādam nolūkam lieto EXJADE

Pacienti, kuri slimo ar dažāda veida anēmijām (piemēram, talasēmiju, sirpjveida šūnu anēmiju vai mielodisplastiskiem sindromiem (MDS)), var būt nepieciešamas atkārtotas asins pārliešanas. Taču atkārtota asins pārliešana var izraisīt pārmērīga dzelzs daudzuma uzkrāšanos. Tas notiek tāpēc, ka asins sastāvā ir dzelzs un Jūsu organisms dabiskā veidā neizvada lieko dzelzi, ko esat saņēmuši ar pārlietajām asinīm. Pacienti ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem, galvenokārt pastiprinātas dzelzs uzsūkšanās no pārtikas dēļ, kas ir atbildes reakcija samazinātajam asins šūnu skaitam, ar laiku var rasties dzelzs pārslodze. Ar laiku liekais dzelzs daudzums var bojāt dzīvībai svarīgus orgānus, piemēram, aknas un sirdi. Lai izvadītu lieko dzelzi un mazinātu orgānu bojājuma risku, lieto zāles, ko sauc par *dzelzs helātus veidojošiem līdzekļiem*.

EXJADE lieto, lai ārstētu biežas asins pārliešanas izraisītu hronisku dzelzs pārslodzi pacientiem, vecākiem par 6 gadiem, ar bēta talasēmiju.

EXJADE lieto arī asins pārliešanas izraisītas hroniskas dzelzs pārslodzes ārstēšanai gadījumos, kad deferoksamīna terapija ir kontrindicēta vai nav piemērota pacientiem ar bēta talasēmiju un pārsvarā ar neregulāru asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi, pacientiem ar cita veida anēmijām un bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem.

EXJADE lieto arī hroniskas dzelzs pārslodzes, kas saistīta ar talasēmijas sindromiem, bet nav saistīta

ar asins pārliešanu, kad helātus veidojoša terapija ar deferoksamīnu ir kontrindicēta vai nepiemērota pacientiem vecumā no 10 gadiem.

2. Kas Jums jāzina pirms EXJADE lietošanas

Nelietojiet EXJADE šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret deferaziroksu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja tas attiecas uz Jums, **pasakiet to savam ārstam pirms EXJADE lietošanas**. Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, lūdziet padomu ārstam.
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga nieru slimība.
- ja Jūs šobrīd lietojat jebkādas citas dzelzs helātus saturošas zāles.

EXJADE nav ieteicams lietot

- ja Jums ir progresējošs mielodisplastiskais sindroms (MDS; samazināta asins šūnu veidošanās kaulu smadzenēs) vai progresējošs ļaundabīgs audzējs.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms EXJADE lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi.
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi, kas saistīti ar dzelzs pārslodzi.
- ja Jūs pamanāt būtisku izdalītā urīna daudzuma samazināšanos (nieru darbības traucējumu pazīme).
- ja Jums attīstās smagi izsitumi vai apgrūtināta elpošana un reibonis, vai sejas vai rīkles tūska (smagu alerģisku reakciju pazīmes, skatīt arī apakšpunktu 4. „Iespējamās blakusparādības”).
- ja Jums ir jebkuru sekojošo simptomu kombinācija: izsitumi, ādas apsārtums, čūlas uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, smags drudzis, gripai līdzīgi simptomi, palielināti limfmezgli (smagu ādas reakciju pazīmes, skatīt arī 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).
- ja Jums vienlaicīgi attīstās miegainība, sāpes vēdera augšējā daļā, attīstās vai pastiprinās ādas vai acu dzelte un tumšas krāsas urīns (aknu darbības traucējumu pazīmes).
- ja Jums ir apgrūtināta domāšana, informācijas atcerēšanās vai sarežģītumu risināšana, esat mazāk uzmanīgs vai Jums ir samazinājusiessaprašanas spēja, vai jūtaties ļoti miegains un bez enerģijas (augsta amonija līmeņa asinīs pazīme, kas var būt saistīta ar aknu vai nieru darbības traucējumiem; skatīt arī 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).
- ja Jums ir asins vemšana un/vai melni izkārnījumi.
- ja Jums bieži ir sāpes vēderā, īpaši pēc ēšanas vai pēc EXJADE lietošanas.
- ja Jums bieži ir grēmas.
- ja asins analīzēs Jums konstatēts zems trombocītu vai balto asins šūnu skaits.
- ja Jums ir redzes miglošanās.
- ja Jums ir caureja vai vemšana.

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam.

EXJADE terapijas uzraudzība

Ārstēšanas laikā Jums regulāri tiks veiktas asins un urīna analīzes. Tajās tiks pārbaudīts dzelzs daudzums Jūsu organismā (*feritīna* līmenis asinīs), lai redzētu, cik labi EXJADE iedarbojas. Ar analīzēm tiks pārbaudīta arī Jūsu nieru darbība (kreatinīna līmenis asinīs, proteīnu klātbūtne urīnā) un aknu darbība (transamināžu līmenis asinīs). Jūsu ārsts var Jums ieteikt veikt nieru biopsiju, ja viņam/viņai radīsies aizdomas par nopietniem nieru bojājumiem. Jums var arī veikt MRI (magnētiskās rezonanses izmeklējumus), lai noteiktu dzelzs daudzumu Jūsu aknās. Jūsu ārsts ņems vērā šo analīžu rezultātus, kad lems par Jums piemērotāko EXJADE devu un izmantos šo analīžu rezultātus, lai pieņemtu lēmumu, kad Jums būtu jāpārtrauc EXJADE lietošana.

Katru gadu ārstēšanas laikā piesardzības dēļ Jums tiks pārbaudīta redze un dzirde.

Citas zāles un EXJADE

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši pievērsiet uzmanību sekojošām zālēm:

- citi dzelzs helāti, ko nedrīkst lietot vienlaicīgi ar EXJADE,
- antacīdi (zāles grēmu/dedzināšanas ārstēšanai), kuru sastāvā ir alumīnijs, ko nedrīkst lietot tajā pašā dienas laikā kad EXJADE,
- ciklosporīns (lieto, lai novērstu pārstādītā orgāna atgrūšanu vai citu slimību gadījumā, piemēram, reimatoīdais artrīts vai atopiskais dermatīts),
- simvastatīns (lieto, lai pazeminātu holesterīna līmeni asinīs),
- daži pretsāpju un pretiekaisuma līdzekļi (piemēram, aspirīns, ibuprofēns, kortikosteroīdi),
- perorālie bisfosfonāti (lieto, lai ārstētu osteoporozi),
- antikoagulantus (lieto, lai novērstu vai ārstētu asins trombu veidošanos),
- hormonālie kontracepcijas līdzekļi (pretapaugļošanās līdzekļi),
- bepridils, ergotamīns (lieto sirds problēmām un migrēnai),
- repaglinīds (lieto, lai ārstētu diabētu),
- rifampicīns (lieto, lai ārstētu tuberkulozi),
- fenitoīns, fenobarbitāls, karbamazepīns (lieto, lai ārstētu epilepsiju),
- ritonavīrs (lieto, lai ārstētu HIV infekciju),
- paklitaksels (lieto, lai ārstētu vēzi),
- teofilīns (lieto, lai ārstētu elpošanas slimības, piemēram, astmu),
- klozapīns (lieto, lai ārstētu psihiskos traucējumus, piemēram, šizofrēniju),
- tizanidīns (lieto, lai atslābinātu muskuļus),
- olestiramīns (lieto, lai pazeminātu holesterīna līmeni asinīs),
- busulfāns (lieto pirms transplantācijas, lai sagrautu kaulu smadzenes pirms transplantāta),
- midazolāms (lieto, lai mazinātu trauksmi un/vai miega traucējumus).

Var būt nepieciešams veikt papildus izmeklējumus, lai kontrolētu dažādu zāļu koncentrāciju asinīs.

Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)

65 gadus veci un vecāki cilvēki EXJADE drīkst lietot tādā pašā devā kā citi pieaugušie. Gados vecākiem pacientiem blakusparādības (it īpaši caureja) var attīstīties biežāk nekā gados jauniem pacientiem. Ārstam šie pacienti rūpīgi jākontrolē, lai konstatētu blakusparādības, kuru gadījumā var būt nepieciešams veikt devas korekciju.

Bērni un pusaudži

Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuriem tiek regulāri veikta asins pārlišana, un bērni un pusaudži vecāki par 10 gadiem, kuriem netiek veikta regulāra asins pārlišana, drīkst lietot EXJADE. Pacientam augot, ārsts pielāgos devu.

EXJADE nav ieteicams lietot bērniem, kuri ir jaunāki par 2 gadiem.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

EXJADE nav ieteicams grūtniecības laikā, ja vien nav noteikti nepieciešams.

Ja Jūs šobrīd izmantojat hormonālu kontracepcijas līdzekli, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās, Jums vajadzētu lietot papildus vai cita veida kontracepcijas līdzekli (piem., prezervatīvu), jo EXJADE var samazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti.

Ārstēšanas laikā ar EXJADE bērna barošana ar krūti nav ieteicama.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja pēc EXJADE lietošanas jūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekli un nedarbiniet nekādas iekārtas vai mehānismus, līdz nejutaties atkal labi.

EXJADE satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot EXJADE

Ārstēšanu ar EXJADE kontrolēs ārsts, kuram ir pieredze asins pārliešanas izraisītas dzelzs pārslodzes ārstēšanā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz EXJADE lietot

EXJADE deva visiem pacientiem ir atkarīga no ķermeņa masas. Ārsts aprēķinās Jums nepieciešamo devu un pateiks, cik daudz paciņu katru dienu lietot.

- Pacientiem, kuriem veic regulāru asins pārliešanu, parastā EXJADE granulu dienas deva ārstēšanas sākumā ir 14 mg uz kilogramu ķermeņa masas. Ņemot vērā Jūsu individuālās ārstēšanas vajadzības, ārsts var ieteikt lielāku vai mazāku sākuma devu.
- Pacientiem, kuriem neveic regulāru asins pārliešanu, parastā EXJADE granulu dienas deva ārstēšanas sākumā ir 7 mg uz kilogramu ķermeņa masas.
- Atkarībā no tā, kāda ir Jūsu atbildes reakcija pret ārstēšanu, Jūsu ārsts vēlāk var pielāgot ārstēšanu, palielinot vai samazinot devu.
- Maksimālā ieteicamā EXJADE granulu dienas deva ir:
 - 28 mg uz kilogramu ķermeņa masas pacientiem, kuriem veic regulāru asins pārliešanu,
 - 14 mg uz kilogramu ķermeņa masas pieaugušiem pacientiem, kuriem neveic regulāru asins pārliešanu,
 - 7 mg uz kilogramu ķermeņa masas bērniem un pusaudžiem, kuriem neveic regulāru asins pārliešanu.

Dažās valstīs deferazirokss var būt pieejams arī citu ražotāju disperģējamo tablešu veidā. Ja pāriesiet no šādām disperģējamām tabletēm uz EXJADE granulām, Jūsu deva mainīsies. Jūsu ārsts aprēķinās Jums nepieciešamo devu un pateiks, cik granulu paciņu jālieto katru dienu.

Kad lietot EXJADE

- Lietojiet EXJADE vienu reizi dienā, katru dienu aptuveni vienā un tai pašā laikā.
- Lietojiet EXJADE granulaskopā ar vieglu maltīti vai bez tās.

EXJADE lietošana katru dienu vienā un tai pašā laikā arī palīdzēs atcerēties, ka jālieto zāles.

EXJADE granulas jālieto, uzberot visu devu uz mīksta ēdiena, piemēram, jogurta vai ābolu biezeņa (sasmalcināta ābola). Deva jālieto nekavējoties un pilnībā. To nedrīkst uzglabāt, lietošanai vēlāk.

Cik ilgi jālieto EXJADE

Turpiniet EXJADE lietošanu katru dienu tik ilgi, cik ārsts Jums teicis. Šī ir ilgstoša ārstēšana, kas var ilgt mēnešiem vai gadiem. Ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu veselības stāvokli, lai pārliecinātos, vai ārstēšanai ir vēlamais rezultāts (skatīt arī apakšpunktu 2.: “EXJADE terapijas uzraudzība”).

Ja Jums ir jautājumi par to, cik ilgi lietot EXJADE, vaicāiet savam ārstam.

Ja esat lietojis EXJADE vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz EXJADE vai kāds cits nejauši lietojis Jūsu granulas, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai slimnīcu un lūdziet padomu. Parādiet ārstam granulu iepakojumu. Var būt nepieciešama neatliekama medicīniska ārstēšana. Jums var būt tādas pazīmes kā sāpes vēderā, caureja, slikta dūša un vemšana, un nieru vai aknu problēmas, kas var būt nopietnas.

Ja esat aizmirsis lietot EXJADE

Ja esat aizmirsis devu, lietojiet to, līdzko atceraties, tai pašā dienā. Nākamo devu lietojiet atbilstoši plānam. Nelietojiet dubultu devu nākamajā dienā, lai aizvietotu aizmirstās granulas.

Ja pārtraucat lietot EXJADE

Nepārtrauciet EXJADE lietošanu, ja vien ārsts Jums to neiesaka. Ja pārtrauksiet lietošanu, liekais dzelzs vairs netiks izvadīts no Jūsu organisma (skatīt arī apakšpunktu “Cik ilgi jālieto EXJADE”).

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Vairums blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagi izteiktas un parasti izzūd pēc dažu dienu vai nedēļu ārstēšanas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas, var būt nepieciešama neatliekama medicīniska palīdzība.

Šīs blakusparādības rodas retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem) vai reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem).

- Ja Jums rodas smagi izsitumi, vai ir apgrūtināta elpošana un reibonis vai tūska, galvenokārt sejas vai rīkles (smagu alerģisku reakciju pazīmes),
- Ja Jums ir jebkuru sekojošo simptomu kombinācija: izsitumi, ādas apsārtums, čūlas uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, smags drudzis, gripai līdzīgi simptomi, palielināti limfmezgli (smagu ādas reakciju pazīmes),
- Ja Jūs pamanāt būtisku izdalītā urīna daudzuma samazināšanos (nieru darbības traucējumu pazīme),
- Ja Jums vienlaicīgi attīstās miegainība, sāpes vēdera augšējā daļā, attīstās vai pastiprinās ādas vai acu dzelte un tumšas krāsas urīns (aknu darbības traucējumu pazīmes),
- Ja Jums ir apgrūtināta domāšana, informācijas atcerēšanās vai sarežģītumu risināšana, esat mazāk uzmanīgs vai Jums ir samazinājusies saprašanas spēja, vai jūtaties ļoti miegains un bez enerģijas (augsta amonija līmeņa asinīs pazīme, kas var būt saistīta ar aknu vai nieru darbības traucējumiem un var izraisīt smadzeņu darbības traucējumus),
- Ja Jums ir asins vemšana un/vai melni izkārnījumi,
- Ja Jums bieži ir sāpes vēderā, īpaši pēc ēšanas vai pēc EXJADE lietošanas,
- Ja Jums bieži ir grēmas,
- Ja Jums ir daļējs redzes zudums,
- Ja Jums ir stipras sāpes vēdera augšdaļā (pankreatīts),

pārtrauciet šo zāļu lietošanu un uzreiz pasakiet to ārstam.

Dažas blakusparādības var kļūt nopietnas.

Šīs blakusparādības rodas retāk.

- Ja Jums kļūst miglaina redze,
- ja Jums pavājinās dzirde,

pēc iespējas ātrāk pasakiet to savam ārstam.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem).

- Izmainīti nieru funkciju rādītāji.

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem).

- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi, piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā, vēdera pūšanās, aizcietējums, gremošanas traucējumi
- Izsitumi
- Galvassāpes
- Izmainīti aknu funkciju rādītāji
- Nieze
- Izmaiņas urīna analīzēs (olbaltums urīnā)

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums izpaužas smagi, pasakiet to savam ārstam.

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem).

- Reibonis
- Drudzis
- Kakla iekaisums
- Roku vai kāju pietūkums
- Ādas krāsas izmaiņas
- Trauksme
- Miega traucējumi
- Nogurums

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums izpaužas smagi, pasakiet to savam ārstam.

Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

- Samazināts asins šūnu, kas saistītas ar asins recēšanu, skaits (trombocitopēnija), samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmijas pastiprināšanās), samazināts balto asins šūnu skaits (neitropēnija) vai samazināts visu veidu asins šūnu skaits (pancitopēnija)
- Matu izkrišana
- Nierakmeņi
- Samazināts urīna daudzums
- Kuņģa vai zarnas sienas plīsums, kas var būt sāpīgs un izraisīt sliktu dūšu
- Stipras sāpes vēdera augšdaļā (pankreatīts)
- Skābju līmeņa izmaiņas asinīs

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt EXJADE

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz paciņas un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Nelietojiet tādu iepakojumu, kas ir bojāts, vai ir redzams, ka tas bijis atvērts.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko EXJADE satur

Aktīvā viela ir deferazirokss.

Katra EXJADE 90 mg granulu paciņa satur 90 mg deferaziroksa.

Katra EXJADE 180 mg granulu paciņa satur 180 mg deferaziroksa.

Katra EXJADE 360 mg granulu paciņa satur 360 mg deferaziroksa.

Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliska celuloze, krospovidons, povidons, magnija stearāts, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds un poloksamērs.

EXJADE ārējais izskats un iepakojums

EXJADE granulas ir baltas vai gandrīz baltas granulas paciņās.

Katrs iepakojums satur 30 paciņas.

Jūsu valstī var nebūt pieejami visi stiprumi.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

Ražotājs

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764

08013 Barcelona

Spānija

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Vācija

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas

Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.

Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>