Dan id-dokument fih l-informazzjoni dwar il-prodott approvata għall-Exjade, bil-bidliet li saru mill-aħħar proċedura li affettwat l-informazzjoni dwar il-prodott (EMEA/H/C/000670/II/0090) qed jiġu immarkati.

Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/exjade>

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

C:\Users\horemansk\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Word\BT_1000x858px.pngDan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta’ malajr ta’ informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

EXJADE 90 mg pilloli miksija b’rita

EXJADE 180 mg pilloli miksija b’rita

EXJADE 360 mg pilloli miksija b’rita

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

EXJADE 90 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha 90 mg deferasirox.

EXJADE 180 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha 180 mg deferasirox.

EXJADE 360 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha 360 mg deferasirox.

Għal-lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b’rita

EXJADE 90 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita, blu ċara, ovali u bbuzzata fuq iż-żewġ naħat bi xfar imżerżqa u timbri (NVR fuq naħa u 90 fuq in-naħa l-oħra). Id-daqs bejn wieħed u ieħor tal-pillola hu ta’ 10.7 mm x 4.2 mm.

EXJADE 180 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita, blu medju, ovali u bbuzzata fuq iż-żewġ naħat bi xfar imżerżqa u timbri (NVR fuq naħa u 180 fuq in-naħa l-oħra). Id-daqs bejn wieħed u ieħor tal-pillola hu ta’ 14 mm x 5.5 mm.

EXJADE 360 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita, blu skur, ovali u bbuzzata fuq iż-żewġ naħat bi xfar imżerżqa u timbri (NVR fuq naħa u 360 fuq in-naħa l-oħra). Id-daqs bejn wieħed u ieħor tal-pillola hu ta’ 17 mm x 6.7 mm.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

EXJADE huwa indikat għall-kura ta’ tagħbija żejda kronika tal-ħadid minħabba trasfużjonijiet tad-demm frekwenti (≥7 ml/kg/xahar ta’ ċelluli ħomor tad-demm ippakkjati) f’pazjenti li jsofru minn beta talessimja maġġuri li għandhom minn 6 snin ’il fuq.

EXJADE huwa indikat ukoll għall-kura ta’ tagħbija żejda kronika tal-ħadid minħabba trasfużjonijiet tad-demm meta terapija b’deferoxamine tkun kontraindikata jew inadegwata f’dawn il-gruppi ta’ pazjenti:

* f’pazjenti pedjatriċi li għandhom beta talessimja maġġuri b’tagħbija żejda ta’ ħadid minħabba trasfuzjonijiet frekwenti tad-demm (≥7 ml/kg/xahar ta’ ċelloli ħomor tad-demm ippakkjati) li għandhom bejn 2 u 5 snin,
* f’pazjenti adulti u pedjatriċi li għandhom beta talessimja maġġuri b’tagħbija żejda ta’ ħadid minħabba trasfużjonijiet tad-demm mhux frekwenti (<7 ml/kg/xahar ta’ ċelluli ħomor tad-demm ippakkjati) li għandhom sentejn u aktar,
* f’pazjenti adulti u pedjatriċi li jkollhom anemiji oħrajn li għandhom sentejn jew aktar.

EXJADE hu indikat ukoll għat-trattament ta’ tagħbija żejda ta’ ħadid kroniku li teħtieġ terapija meta terapija b’deferoxamine hi kontraindikata jew mhijiex xierqa f’pazjenti b’sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni minn 10 snin 'il fuq.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Il-kura b’EXJADE għandha tinbeda u tibqa’ tingħata minn tobba li għandhom esperjenza fil-kura ta’ tagħbija żejda kronika ta’ ħadid.

Pożoloġija

It-trasfużjoni b’tagħbija żejda ta’ ħadid u s-sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni jeħtieġu pożoloġiji differenti. It-tobba kollha li beħsiebhom jippreskrivu EXJADE jridu jiżguraw li jkunu rċevew u li huma familjari mal-materjal edukattiv għat-tobba (Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li tinkludi wkoll lista ta’ kontroll għat-tabib).

*Trasfużjoni b'tagħbija żejda ta' ħadid*

Id-dożi (f’mg/kg tal-piż tal-ġisem) għandhom jiġu kkalkulati u mogħtija sal-eqreb pillola sħiħa.

Wieħed għandu joqgħod attent matul it-terapija b’kelatur sabiex inaqqas ir-riskju ta’ kelazzjoni żejda fil-pazjenti kollha (ara sezzjoni 4.4).

Fl-UE, il-mediċini li fihom deferasirox huma disponibbli bħala pilloli miksija b’rita u pilloli li jinxterdu b’ismijiet kummerċjali differenti bħala alternattivi ġeneriċi għal EXJADE. Minħabba profili farmakokinetiċi differenti, hija meħtieġa doża li hija 30% iktar baxxa tal-pilloli miksija b’rita EXJADE mqabbla mad-doża rrakkomandata għall-pilloli li jinxterdu EXJADE (ara sezzjoni 5.1).

*Doża tal-bidu*

Huwa rakkomandat li l-kura tinbeda wara trasfużjoni ta’ madwar 20 unità (madwar 100 ml/kg) ta’ ċelloli ħomor tad-demm ippakkjati (PRBC) jew meta jkun jidher minn monitoraġġ kliniku li hemm tagħbija żejda kronika ta’ ħadid (eż. ferritin fis-serum >1 000 µg/l) (ara Tabella 1).

**Tabella 1 Dożi inizjali rrakkomandati għat-trasfużjoni ta’ tagħbija żejda tal-ħadid**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Doża inizjali rrakkomandata** | | | |
| **Ferritin fis-serum** |  | **Popolazzjoni ta’ pazjenti** | **Doża inizjali rrakkomandata** |
| >1 000 µg/l | jew | Pazjenti li diġà rċevew madwar 20 unità (madwar 100 ml/kg) ta’ PRBC. | **14 mg/kg/jum** |
| **Dożi inizjali alternattivi** | | | |
| **Popolazzjoni ta’ pazjenti** | | | **Doża inizjali alternattiva** |
| Pazjenti li ma jeħtiġux tnaqqis tal-livelli ta’ ħadid fil-ġisem u li qed jirċievu wkoll <7 ml/kg/xahar ta’ PRBC (madwar <2 unitajiet/xahar għal adult). Wieħed għandu jiċċekkja r-rispons tal-pazjent, u għandha titqies żieda fid-doża jekk ma tkunx intlaħqet l-effikaċja mixtieqa. | | | 7 mg/kg/jum |
| Pazjenti li jeħtieġu tnaqqis tal-livelli għolja ta’ ħadid fil-ġisem u li qed jirċievu wkoll >14-il ml/kg/xahar ta’ PRBC (madwar >4 unitajiet/xahar għal adult). | | | 21 mg/kg/jum |
| Pazjenti li għaddejjin tajjeb b’deferoxamine. | | | Terz tad-doża ta’ deferoxamine\* |
| \*Doża inizjali li hi numerikament terz tad-doża ta’ deferoxamine (eż. pazjent li qed jingħata 40 mg/kg/jum ta’ deferoxamine għal 5 ijiem fil-ġimgħa [jew ekwivalenti] jista’ jgħaddi għal doża inizjali ta’ kuljum ta’ 14 mg/kg/jum ta’ EXJADE pilloli miksija b’rita). Meta dan iwassal għal doża ta’ kuljum ta’ <14 mg/kg, wieħed għandu jiċċekkja r-rispons tal-pazjent u għandha titqies żieda fid-doża jekk ma tkunx intlaħqet l-effikaċja mixtieqa (ara sezzjoni 5.1). | | | |

*Aġġustament tad-doża*

Huwa rakkomandat li ferritin fis-serum ikun monitorat kull xahar u li d-doża ta’ EXJADE pilloli miksija b’rita tinbidel, jekk ikun hemm bżonn, kull 3 jew 6 xhur skont kif ikunu qed ivarjaw il-livelli ta’ ferritin fis-serum (ara Tabella 2). Id-dożi jistgħu jinbidlu f’ammonti ta’ 3.5 sa 7 mg/kg/jum u għandhom jitfasslu skont ir-rispons tal-pazjent individwali u skont l-għanijiet terapewtiċi (manteniment jew tnaqqis ta’ tagħbija tal-ħadid).

**Tabella 2 Aġġustamenti tad-doża rrakkomandata għat-trasfużjoni ta’ tagħbija żejda tal-ħadid**

|  |  |
| --- | --- |
| **Ferritin fis-serum (monitoraġġ kull xahar)** | **Aġġustament tad-doża rrakkomandata** |
| B’mod persistenti >2 500 µg/l u mhux juri xejra li se jonqos maż-żmien | Żid id-doża kull 3 sa 6 xhur f’ammonti ta’ 3.5 sa 7 mg/kg/jum.  **L-ogħla doża permessibbli hi ta’ 28 mg/kg/jum.**  Jekk jinkiseb biss kontroll fqir ħafna tal-emosiderożi meta mogħtija dożi sa 21 mg/kg/jum, żieda oħra (sa massimu ta’ 28 mg/kg/jum) jaf ma twassalx biex jinkiseb kontroll sodisfaċenti, u jistgħu jitqiesu għażliet alternattivi ta’ trattament.  Jekk ma jinkisibx kontroll sodisfaċenti meta mogħtija dożi ogħla minn 21 mg/kg/jum, m’għandux jibqa’ jingħata trattament b’dawn id-dożi u għandhom jitqiesu għażliet alternattivi ta’ trattament kull meta dan hu possibbli. |
| >1 000 µg/l imma b’mod persistenti ≤2 500 µg/l b’xejra li jonqos maż-żmien | Naqqas id-doża kull 3 sa 6 xhur f’ammonti ta’ 3.5 sa 7 mg/kg/jum f’pazjenti ttrattati b’dożi ta’ >21 mg/kg/jum, sa ma tintlaħaq il-firxa ta’ 500 sa 1 000 µg/l. |
| 500 sa 1 000 µg/l (firxa mixtieqa) | Naqqas id-doża f’ammonti ta’ 3.5 sa 7 mg/kg/jum kull 3 sa 6 xhur biex jinżammu l-livelli tal-ferritin fis-serum skont il-firxa mixtieqa u biex jitnaqqas ir-riskju ta’ kelazzjoni żejda. |
| B’mod konsistenti <500 µg/l | Ikkunsidra li tinterrompi t-trattament (ara sezzjoni 4.4). |

Bħalissa d-disponibbiltà ta’ *data* dwar l-effikaċja u s-sigurtà għal tul ta’ żmien minn studji kliniċi li saru meta EXJADE pilloli li jinxterdu ntuża b’dożi ogħla minn 30 mg/kg (ekwivalenti għal 21 mg/kg meta ngħata bħala pilloli miksija b’rita) hija limitata (264 pazjent komplew jiġu segwiti fuq medja ta’ sena wara ż-żieda fid-doża). Dożi li jaqbżu 28 mg/kg/jum mhumiex rakkomandati għaliex l-għarfien dwar dożi f’dawn il-livelli huwa limitat ħafna (ara sezzjoni 5.1).

*Sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni*

Terapija b’kelatur għandha tinbeda biss meta hemm evidenza ta’ tagħbija żejda ta’ ħadid (il-konċentrazzjoni ta’ ħadid fil-fwied [LIC] ≥5 mg Fe/g piż xott [dw] jew ferritin fis-serum b’mod konsistenti ta’ >800 µg/l). LIC hu l-metodu ppreferut biex ikun iddeterminat jekk hemmx ħadid żejjed u għandu jintuża kull fejn hu disponibbli. Wieħed għandu joqgħod attent matul it-terapija b’kelazzjoni biex jonqos ir-riskju ta’ kelazzjoni żejda fil-pazjenti kollha (ara sezzjoni 4.4).

Fl-UE, il-mediċini li fihom deferasirox huma disponibbli bħala pilloli miksija b’rita u pilloli li jinxterdu b’ismijiet kummerċjali differenti bħala alternattivi ġeneriċi għal EXJADE. Minħabba profili farmakokinetiċi differenti, hija meħtieġa doża li hija 30% iktar baxxa tal-pilloli miksija b’rita EXJADE mqabbla mad-doża rrakkomandata għall-pilloli li jinxterdu EXJADE (ara sezzjoni 5.1).

*Doża inizjali*

Id-doża inizjali ta’ EXJADE pilloli miksija b’rita irrakkomandata għal kuljum f’pazjenti b’sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni hi ta’ 7 mg/kg tal-piż tal-ġisem/jum.

*Aġġustament tad-doża*

Huwa rrakkomandat li l-ferritin fis-serum jiġi ċċekkjat kull xahar sabiex jiġi evalwat ir-rispons tal-pazjent għat-terapija u jitnaqqas ir-riskju ta’ kelazzjoni żejda (ara sezzjoni 4.4). F’Tabella 3 jinsab sommarju tal-aġġustamenti tad-doża rrakkomandata f’każ tas-sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni.

**Tabella 3 Aġġustamenti tad-doża rrakkomandata f’każ ta’ sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ferritin fis-serum (monitoraġġ kull xahar)** |  | **Konċentrazzjoni ta’ ħadid fil-fwied (LIC)\*** | **Aġġustament tad-doża rrakkomandata** |
| B’mod konsistenti >2 000 µg/l u mhux juri xejra li se jinżel | jew | ≥7 mg Fe/g dw | Żid id-doża kull 3 sa 6 xhur f’ammonti ta’ 3.5 sa 7 mg/kg/jum jekk il-pazjent qed jittollera l-prodott mediċinali tajjeb.  **L-ogħla doża permissibbli hi ta’ 14 mg/kg/jum għal pazjenti adulti u 7 mg/kg/jum għal pazjenti pedjatriċi.**  Mhumiex irrakkomandati dożi li jaqbżu l-14 mg/kg/jum minħabba li m’hemmx esperjenza b’dożi li jaqbżu dan il-livell f’pazjenti b’sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni. |
| ≤2 000 µg/l | jew | <7 mg Fe/g dw | Naqqas id-doża kull 3 sa 6 xhur f’ammonti ta’ 3.5 sa 7 mg/kg/jum għal doża ta’ 7 mg/kg/jum (jew anqas) f’pazjenti ttrattati b’dożi ta’ >7 mg/kg/jum. |
| <300 µg/l | jew | <3 mg Fe/g dw | It-trattament għandu jitwaqqaf malli jinkiseb livell sodisfaċenti ta’ ħadid fil-ġisem. |
| M’hemm l-ebda *data* disponibbli dwar it-trattament mill-ġdid ta’ pazjenti li jerġgħu jiġmgħu l-ħadid wara li jkunu kisbu livell sodisfaċenti ta’ ħadid fil-ġisem u għalhekk it-trattament mill-ġdid ma jistax ikun irrakkomandat. | | | |
| \*LIC hu l-metodu ppreferut biex tiddetermina t-tagħbija tal-ħadid. | | | |

F’pazjenti kemm pedjatriċi u adulti li l-LIC tagħhom ma ġiex evalwat u l-ferritin fis-serum hu ta’ ≤2 000 µg/l, id-doża ta’ EXJADE pilloli miksija b’rita m’għandhiex taqbeż 7 mg/kg/jum.

*Popolazzjonijiet speċjali*

*Pazjenti anzjani (≥65 sena)*

Id-dożi rakkomandati f’pazjenti anzjani huma l-istess kif spjegat hawn fuq. Fi studji kliniċi, pazjenti anzjani kellhom frekwenza ogħla ta’ reazzjonijiet avversi minn pazjenti iżgħar fl-età (b’mod partikulari, dijarea) u għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi li jistgħu jkunu jeħtieġu aġġustament fid-doża.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Trasfużjoni b'tagħbija żejda ta' ħadid:

Id-dożi rakkomandati għall-pazjenti pedjatriċi li għandhom minn 2 sa 17‑il sena b’tagħbija żejda ta’ ħadid minħabba trasfużjoni huma l-istess bħal dawk tal-pazjenti adulti (ara sezzjoni 4.2). Huwa rrakkomandat li ferritin fis-serum ikun immonitorat kull xahar sabiex issir evalwazzjoni tar-rispons tal-pazjent għat-terapija u jitnaqqas ir-riskju ta’ kelazzjoni żejda (ara sezzjoni 4.4). Meta tkun qed tiġi kkalkulata d-doża, it-tibdil fil-piż ta’ pazjenti pedjatriċi maż-żmien għandu jkun meqjus.

Fi tfal b’tagħbija żejda ta’ ħadid minħabba trasfużjoni ta’ bejn 2 u 5 snin, l-esponiment ikun anqas minn dak fl-adulti (ara sezzjoni 5.2). Għaldaqstant, tfal li jaqaw f’dan il-grupp ta’ etajiet jista’ jkollhom bżonn dożi aktar għoljin milli jkollhom bżonn l-adulti. Iżda d-doża tal-bidu għandha tkun l-istess bħal dik tal-adulti, segwita b’titrazzjoni individwali.

Sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni:

F’pazjenti pedjatriċi b'sindromi ta’ talissimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni, id-doża ta’ EXJADE pilloli miksija b’rita m’għandhiex taqbeż is-7 mg/kg/jum. F’dawn il-pazjenti, monitoraġġ aktar mill-qrib tal-LIC u l-ferritin fis-serum hu essenzjali sabiex ma jkunx hemm kelazzjoni żejda (ara sezzjoni 4.4). Minbarra l-evalwazzjonijiet ta’ kull xahar tal-ferritin fis-serum, għandu jkun hemm monitoraġġ tal-LIC kull tliet xhur meta l-ferritin fis-serum hu ≤800 µg/l.

Tfal mit-twelid sa 23 xahar:

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ EXJADE fit-tfal mit-twelid sal-età ta’ 23 xahar ma ġewx determinati s’issa. M’hemm l-ebda *data* disponibbli.

*Pazjenti b’indeboliment tal-kliewi*

EXJADE ma ġiex studjat f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi u huwa kontraindikat f’pazjenti li jkollhom tneħħija tal-kreatinina stmata <60 ml/min (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

*Pazjenti b’indeboliment tal-fwied*

EXJADE mhuwiex irrakkomandat għal pazjenti b’indeboliment qawwi tal-fwied (Child-Pugh Klassi C). F’pazjenti b’indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B), id-doża għandha titnaqqas b’mod konsiderevoli u tkun segwita b’żieda progresssiva sa limitu ta’ 50% tad-doża rrakkomandata għat-trattament għal pazjenti b’funzjoni tal-fwied normali (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2), u EXJADE għandu jintuża b’attenzjoni f’dawn il-pazjenti. Fil-pazjenti kollha il-funzjoni tal-fwied għandha tkun monitorata qabel ma tingħata l-kura, kull ġimagħtejn waqt l-ewwel xahar u kull xahar minn hemm ’il quddiem (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-pilloli miksija b’rita għandhom jinbelgħu sħaħ ma’ ftit ilma. Għall-pazjenti li ma jkunux jistgħu jibilgħu l-pilloli sħaħ, il-pilloli miksija b’rita jistgħu jitfarrku u jingħataw billi d-doża sħiħa tinxtered fuq ikel artab, eż. jogurt jew zalza tat-tuffieħ (puré tat-tuffieħ). Id-doża għandha tittieħed immedjatament u kompletament, u m’għandhiex tinħażen għall-użu aktar tard.

Il-pilloli miksija b’rita għandhom jittieħdu darba kuljum, preferibbilment fl-istess ħin kull jum, u jistgħu jittieħdu fuq l-istonku vojt jew flimkien ma’ ikla ħafifa (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Użu ma’ terapiji ta’ kelaturi tal-ħadid oħrajn għax is-sigurtà ta’ dawn il-kombinazzjonijiet ma ġietx stabilita (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti li jkollhom tneħħija tal-kreatinina stmata <60 ml/min.

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Funzjoni tal-kliewi

Deferasirox ġie studjat biss f’pazjenti li għandhom linja bażi tal-kreatinina fis-serum li taqa’ skont il-medda normali tal-età adattata.

Waqt studji kliniċi, żidiet fil-kreatinina tas-serum ta’ >33% f’ ≥2 darbiet wara xulxin, kultant ’il fuq mill-limitu ta’ fuq tal-medda normali, seħħew f’madwar 36% tal-pazjenti. Dawn kienu marbuta mad-doża. Madwar żewġ terzi tal-pazjenti li wrew żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum, reġgħu waqgħu taħt il-livell ta’ 33% mingħajr tibdil fid-doża. Fit-terz l-ieħor, iż-żieda tal-kreatinina fis-serum mhux dejjem inbidlet meta kienet imnaqqsa d-doża jew twaqqfet id-doża. F’xi każijiet, kienu osservati biss stabbilizzazzjoni tal-valuri tal-kreatinina tas-serum wara li tnaqqset id-doża. Każijiet ta’ insuffiċjenza tal-kliewi akuta kienu rrappurtati wara t-tqegħid fis-suq ta’ deferasirox (ara sezzjoni 4.8). F’xi każijiet ta’ wara t-tqegħid fis-suq, funzjoni tal-kliewi li marret għall-agħar wasslet għal insuffiċjenza tal-kliewi li kienet teħtieġ dijalisi temporanja jew permanenti.

Għadhom mhux magħrufa l-kawżi taż-żidiet tal-kreatinina fis-serum. Għaldaqstant, għandha tingħata attenzjoni partikulari għall-monitoraġġ tal-kreatinina fis-serum f’pazjenti li jkunu qed jirċievu fl-istess ħin prodotti mediċinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi, u f’pazjenti li qed jirċievu dożi għoljin ta’ deferasirox u/jew rati baxxi ta’ trasfużjoni (<7 ml/kg/xahar ta’ ċelloli ħomor ippakkjati jew <2 unitajiet/xahar għal adult). Filwaqt li fi studji kliniċi ma kienu osservati l-ebda żidiet fil-każijiet avversi fil-kliewi wara żidiet fid-doża ta’ EXJADE pilloli li jinxterdu għal dożi ogħla minn 30 mg/kg, żieda fir-riskju ta’ każijiet avversi fil-kliewi b’dożi ta’ pilloli miksija b’rita aktar minn 21 mg/kg ma tistax tiġi eskluża.

Huwa rakkomandat li l-kreatinina fis-serum tiġi stmata b’duplikat qabel ma tinbeda t-terapija. **Kreatinina fis-serum, tneħħija tal-kreatinina** (stmat bil-formula Cockcroft-Gault jew MDRD f’adulti u bil-formula Schwartz fit-tfal) u/jew livelli ta' *cystatin C* fil-plasma **għandhom ikunu monitorati qabel it-terapija, kull ġimgħa fl-ewwel xahar wara li tibda jew tinbidel it-terapija b’EXJADE (inkluż il-bidla fil-formulazzjoni), u kull xahar minn hemm ’il quddiem.** Pazjenti li jkollhom minn qabel kundizzjonijiet tal-kliewi u pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi jista’ jkollhom riskju akbar ta’ kumplikazzjonijiet. Għandha ssir attenzjoni sabiex tinżamm l-idratazzjoni f’pazjenti li jiżviluppaw dijarea jew rimettar.

Kien hemm rapport li saru wara li l-prodott ħareġ fis-suq dwar aċidożi metabolika li seħħet matul it-trattament b’deferasirox. Il-biċċa l-kbira ta’ dawn il-pazjenti kellhom insuffiċjenza renali, tubulopatija renali (is-sindrome Fanconi) jew dijarea, jew kundizzjonijiet fejn l-iżbilanċ bejn l-aċdu u l-bażi hi kumplikazzjoni magħrufa. Il-bilanċ bejn l-aċdu u l-bażi għandhom ikunu mmonitorati kif indikat klinikament f’dawn il-popolazzjonijiet. Wieħed għandu jikkunsidra li jwaqqaf it-terapija b’EXJADE f’dawk il-pazjenti li jiżviluppaw aċidożi metabolika.

Kienu rrappurtati każijiet ta’ forom gravi ta’ tubulopatija renali wara t-tqegħid fis-suq (bħalma hi s-sindrome Fanconi) u l-insuffiċjenza renali b’rabta mat-tibdiliet fil-konoxxenza f’kuntest ta’ enċefalopatija iperammonemika f’pazjenti ttrattati b’deferasirox, l-aktar fit-tfal. Huwa rrakkomandat li titqies l-enċefalopatija iperammonemika u li jitkejlu l-livelli ta’ ammonja f’pazjenti li żviluppaw tibdiliet mingħajr spjegazzjoni fil-qagħda mentali waqt li qed tingħata t-terapija b’EXJADE.

**Tabella 4 Aġġustament tad-doża u twaqqif tat-trattament minħabba monitoraġġ tal-kliewi**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Kreatinina tas-serum** |  | **Tneħħija tal-kreatinina** |
| **Qabel it-tnedija tat-terapija** | Darbtejn (2x) | u | Darba (1x) |
| **Kontraindikat** |  |  | **<60 ml/min** |
| **Monitoraġġ** |  |  |  |
| * L-ewwel xahar wara t-tnedija tat-terapija jew tibdil fid-doża (inkluż il-bidla fil-formulazzjoni) | Kull ġimgħa | u | Kull ġimgħa |
| * Wara | Kull xahar | u | Kull xahar |
| **Tnaqqis tad-doża ta’ kuljum b’7 mg/kg/jum** (formulazzjoni tal-pillola miksija b’rita),  *jekk il-parametri li jsegwu tal-kliewi jiġu osservati f’****żewġ*** *visti konsekuttivi u ma jistgħux ikunu attribwiti għal kawżi oħrajn* | | | |
| Pazjenti adulti | >33% ogħla mill-medja ta’ qabel it-trattament | u | Żjieda ta’ <LLN\* (<90 ml/min) |
| Pazjenti pedjatriċi | > xieraq skont l-età ULN\*\* | u/jew | Tnaqqis ta’ <LLN\* (<90 ml/min) |
| **Wara li titnaqqas id-doża, waqqaf it-trattament, jekk** | | | |
| Pazjenti adulti u pedjatriċi | Il-bqija >33% ogħla mill-medja ta’ qabel it-trattament | u/jew | Tnaqqis <LLN\* (<90 ml/min) |
| \*LLN: l-inqas limitu tal-firxa normali  \*\*ULN: l-ogħla limitu tal-firxa normali | | | |

It-trattament jista’ jerġa’ jibda skont iċ-ċirkustanzi kliniċi tal-individwu.

It-tnaqqis jew it-twaqqif tad-doża jista’ wkoll jitqies jekk iseħħu anormalitajiet fil-livelli tal-markaturi tal-funzjoni tabulari tal-kliewi u/jew kif indikat klinikament:

• Proteina fl-awrina (it-test għandu jsir qabel it-terapija u wara kull xahar)

• Zokkor fl-awrina ta’ pazjenti mhux dijabetiċi u livelli baxxi ta’ potassium, phosphate, magnesium jew urate fis-serum, fosfat fl-awrina, amino aċidi fl-awrina (immonitorja kif meħtieġ).

Tubulopatija tal-kliewi kienet irrappurtata l-aktar fi tfal u adolexxenti bit-talessimja beta kkurati b’EXJADE.

Il-pazjent għandu jkun referut għand speċjalistà tal-kliewi, u aktar investigazzjonijiet speċjalizzati (bħal bijopsi tal-kliewi) jistgħu jiġu kkunsidrati jekk iseħħu dawn li ġejjin minkejja tnaqqis fid-doża jew twaqqif:

• Il-kreatinina fis-serum tibqa’ għolja u

• Ikun hemm ukoll xi markaturieħor tal-funzjoni tal-kliewi li b'mod persistenti ma jkunx f’livell normali (eż. proteina fl-awrina, Sindrome Fanconi).

Funzjoni epatika

Żidiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied dehru f’pazjenti li kienu qed jieħdu deferasirox. Ġew irrappurtati każijiet ta’ insuffiċjenza epatika wara t-tqegħid fis-suq, li wħud minnhom kienu fatali. Jistgħu jseħħu forom gravi b’rabta ma’ tibdiliet fil-konoxxenza fil-kuntest ta’ enċefalopatija iperammonemika f’pazjenti ttrattati b’deferasirox, b’mod partikulari fit-tfal. Huwa rrakkomandat li titqies l-enċefalopatija iperammonemika u li jitkejlu l-livelli ta’ ammonja f’pazjenti li żviluppaw tibdiliet mingħajr spjegazzjoni fil-qagħda mentali waqt li qed tingħata t-terapija b’Exjade. Wieħed għandu joqgħod attent sabiex tinżamm idratazzjoni xierqa fil-pazjenti li jesperjenzaw episodji ta’ volum ta’ deplezzjoni (bħalma huma d-dijarrea u r-rimettar), b’mod partikulari fit-tfal b’mard gravi. Ħafna mir-rapporti ta’ insuffiċjenza epatika kienu jinvolvu pazjenti b’komorbiditajiet sinifikanti inklużi kundizzjonijiet kroniċi tal-fwied eżistenti minn qabel (inklużi ċirrożi u epatite Ċ) u insuffiċjenza ta’ diversi organi. Ir-rwol ta’ deferasirox bħala fattur li kkontribwixxa jew aggrava ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4.8).

Huwa rakkomandat li livelli ta’ transaminases, bilirubin u alkaline phosphatase fis-serum jiġu ċċekkjati qabel tinbeda l-kura, kull ġimagħtejn waqt l-ewwel xahar u kull xahar minn hemm ’il quddiem. Jekk ikun hemm żieda persistenti u progressiva fil-livelli ta’ transaminase fis-serum li ma tistax tiġi attribwita għal kawżi oħra, EXJADE għandu jitwaqqaf. Meta tkun ġiet iċċarata l-kawża li wasslet biex it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied ma jiġux normali jew wara li jaqaw lura f’livelli normali, jista’ jkun ikkunsidrat li terġa’ tinbeda l-kura b’kawtela b’doża aktar baxxa, segwita b’żieda gradwali tad-doża.

EXJADE mhuwiex rakkomandat f’pazjenti li jsofru b’indeboliment epatiku serju (Child-Pugh Klassi C) (ara sezzjoni 5.2).

**Tabella 5 Sommarju ta’ rakkomandazzjonijiet ta’ monitoraġġ tas-sigurtà**

|  |  |
| --- | --- |
| **Test** | **Frekwenza** |
| Kreatinina fis-serum | Duplikati qabel it-terapija.  Kull ġimgħa waqt l-ewwel xahar ta’ terapija jew wara tibdil fid-doża (inkluż il-bidla fil-formulazzjoni).  Kull xahar minn hemm ’il quddiem. |
| Tneħħija tal-kreatinina u/jew cystatin C fil-plażma | Qabel it-terapija.  Kull ġimgħa matul l-ewwel xahar ta’ terapija jew wara li titbiddel id-doża (inkluż il-bidla fil-formulazzjoni).  Wara, kull xahar. |
| Proteinurja | Qabel it-terapija.  Wara, kull xahar. |
| Markaturi oħra tal-funzjoni tat-tubuli renali (bħal zokkor fl-awrina f’pazjenti mhux dijabetiċi u livelli baxxi ta’ potassium, phosphate, magnesium jew urate fis-serum, fosfaturja, aminoaċidurja) | Skont il-ħtieġa. |
| Transaminases, bilirubin, alkaline phosphatase fis-serum | Qabel it-terapija.  Kull ġimagħtejn waqt l-ewwel xahar ta’ terapija.  Kull xahar minn hemm ’il quddiem. |
| Ittestjar tas-smigħ u tal-vista | Qabel it-terapija.  Kull sena minn hemm ’il quddiem. |
| Piż tal-ġisem, tul u żvilupp sesswali | Qabel it-terapija.  Kull sena f’pazjenti pedjatriċi. |

F’pazjenti li m’għandhomx prospett ta’ ħajja twila (eż. sindromi majelodisplastiċi b’riskju għoli), speċjalment fejn komorbiditajiet jistgħu jżidu r-riskju ta’ każijiet avversi, il-benefiċċju ta’ EXJADE jista’ jkun limitat u jista’ jkun inferjuri għar-riskji. B’konsegwenza ta’ dan, kura b’EXJADE mhijiex irrakkomandata f’dawn il-pazjenti.

Għandha tintuża l-kawtela f’pazjenti anzjani minħabba frekwenza ogħla ta’ reazzjonijiet avversi (b’mod partikulari, dijarea).

Mhemmx biżżejjed informazzjoni dwar tfal b’talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni (ara sezzjoni 5.1). Bħala konsegwenza, it-terapija b’EXJADE għandha tkun evalwata mill-qrib sabiex jingħarfu r-reazzjonijiet avversi u jkun hemm tagħbija ta’ ħadid fil-popolazzjoni pedjatrika. Barra minn hekk, qabel ma jkunu ttrattati tfal li għandhom tagħbija eċċessiva ta’ ħadid b’talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni b’EXJADE, it-tabib għandu jkun konxju li l-konsegwenzi ta’ espożizzjoni fit-tul f’pazjenti bħal dawn bħalissa mhumiex magħrufa.

Disturbi gastrointestinali

Ulċerazzjoni tal-parti ta’ fuq tas-sistema gastrointestinali u fsada kienu rrapurtati f’pazjenti, inklużi tfal u adoloxxenti, li kienu qed jirċievu deferasirox. Għadd ta’ ulċeri dehru f’xi pazjenti (ara sezzjoni 4.8). Kien hemm rapporti ta’ ulċeri kkumplikati b’perforazzjoni diġestiva. Ukoll, kien hemm rapporti ta’ emorraġiji gastrointestinali fatali, speċjalment f’pazjenti anzjani li kellhom tumuri ematoloġiċi malinni u/jew għadd baxx ta’ plejtlits. Tobba u pazjenti għandhom joqogħdu attenti għal sinjali u sintomi ta’ ulċerazzjoni gastrointestinali u fsada waqt terapija b’EXJADE. F’każ ta’ ulċerazzjoni gastrointestinali jew fsada, EXJADE għandu jitwaqqaf u għandhom jinbdew minnufih evalwazzjoni u kura addizzjonali. Għandha tingħata kawtela f’pazjenti li jkunu qegħdin jieħdu EXJADE flimkien ma’ sustanzi oħrajn li għandhom potenzjal ulċeroġeniku magħruf, bħal NSAIDs, kortikosterojdi, jew bisfosfonati orali, f’pazjenti li qegħdin jirċievu antikoagulanti u f’pazjenti b’għadd ta’ plejtlits anqas minn 50 000/mm3 (50 x 109/l) (ara sezzjoni 4.5).

Disturbi fil-ġilda

Jistgħu jidhru raxxijiet tal-ġilda waqt kura b’EXJADE. F’ħafna każijiet, ir-raxxijiet imorru waħidhom. Meta jkollha titwaqqaf il-kura, din tista’ terġa’ tinbeda wara li jkun għadda r-raxx, b’doża aktar baxxa, segwita b’żieda gradwali tad-doża. F’każijiet serji, għal perijodu qasir, il-kura tista’ terġa’ tinbeda flimkien ma’ sterojdi li jittieħdu mill-ħalq. Reazzjonijiet avversi qawwija fil-ġilda (SCARs) li jinkludu s-Sindrome ta’ Stevens-Johnson (SJS), nekrolisi tossika tal-epidermide (TEN) u reazzjoni mill-mediċina b’eosinofilija u sintomi sistemiċi (DRESS), li jistgħu jkunu ta’ periklu għall-ħajja jew fatali, kienu rrappurtati. Jekk tkun issusspettata kwalunkwe SCAR, EXJADE għandu jitwaqqaf immedjatament u m’għandux jinbeda mill-ġdid. Meta jiġu ordnati l-mediċina, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar is-sinjali u s-sintomi ta’ reazzjonijiet qawwija fil-ġilda, u jiġu mmonitorjati mill-qrib.

Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva

Każijiet ta’sensittività eċċessiva serja (bħal anafilassi u anġjoedima) kienu rrappurtati f’pazjenti li kienu qed jirċievu deferasirox, bil-bidu tar-reazzjoni sseħħ fil-maġġoranza tal-każijiet fi żmien l-ewwel xahar ta’ kura (ara sezzjoni 4.8). Jekk iseħħu dawn ir-reazzjonijiet, EXJADE għandu jitwaqqaf u għandhom jinbdew l-interventi mediċi xierqa. Deferasirox m’għandux jiġi introdott mill-ġdid f’pazjenti li esperjenzaw reazzjoni ta’ sensittività eċċessiva minħabba r-riskju ta’ xokk anafilattiku (ara sezzjoni 4.3).

Vista u smigħ

Kien hemm rapporti ta’ disturbi fis-smigħ (nuqqas ta’ smigħ) u fl-għajnejn (opaċità tal-lenti) (ara sezzjoni 4.8). Testijiet tas-smigħ u tal-għajnejn (inkluż fundoskopija) huma rakkomandati qabel tinbeda t-terapija u b’intervalli regolari minn hemm ’il quddiem (kull 12-il xahar). Jekk jidhru disturbi waqt il-kura, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jew twaqqif tal-kura.

Disturbi fid-demm

Wara t-tqegħid fis-suq kien hemm rapporti ta’ lewkopenija, tromboċitopenija jew panċitopenija (jew aggravament ta’ dawn iċ-ċitopeniji) u ta’ anemija aggravata f’pazjenti kkurati b’deferasirox. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti diġà kellhom disturbi ematoloġiċi eżistenti li kienu assoċjati b’mod frekwenti ma’ insuffiċjenza tal-mudullun tal-għadam. Madankollu, ma jistax jiġi eskluż rwol kontributorju jew aggravanti. Twaqqif tal-kura għandu jiġi kkunsidrat f’pazjenti li jiżviluppaw ċitopenija mingħajr raġuni.

Kunsiderazzjonijiet oħra

Monitoraġġ kull xahar tal-ferritin fis-serum huwa rakkomandat sabiex ikun stmat ir-rispons tal-pazjent għat-terapija u biex tkun evitata kelazzjoni żejda (ara sezzjoni 4.2). Huwa rrakkomandat tnaqqis fid-doża jew monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni tal-kliewi u tal-fwied, u tal-livelli ta’ ferritin fis-serum matul il-perjodi ta’ trattament b’dożi għolijin u meta l-livelli ta’ ferritin fis-serum ikunu qrib tal-medda fil-mira. Jekk il-ferritin fis-serum jaqa’ b’mod konsistenti taħt 500 µg/l (f’tagħbija żejda ta’ ħadid dipendenti fuq trasfużjoni) jew taħt 300 µg/l (f’sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni), għandu jiġi kkunsidrat twaqqif tal-kura.

Ir-riżultati tat-testijiet għall-kreatinina fis-serum, ferritin fis-serum u transaminase fis-serum għandhom jinżammu u jintużaw b’mod regolari sabiex joħorġu t-tendenzi.

F’żewġ studji kliniċi, l-iżvilupp fiżiku u sesswali ta’ pazjenti pedjatriċi kkurati b’deferasirox sa 5 snin ma kienux effettwati (ara sezzjoni 4.8). Madankollu, bħala miżura prekawzjonali ġenerali fl-immaniġġar ta’ pazjenti pedjatriċi li jkollhom tagħbija żejda ta’ ħadid minħabba trasfużjoni, il-piż tal-ġisem, it-tul, u l-iżvilupp sesswali għandhom ikunu monitorati qabel it-terapija u f’intervalli regolari (kull 12-il xahar).

Disfunzjoni kardijaka hija komplikazzjoni magħrufa ta’ tagħbija żejda qawwija tal-ħadid. Il-funzjoni kardijaka għandha tkun monitorata f’pazjenti b’tagħbija żejda qawwija tal-ħadid waqt kura fit-tul b’EXJADE.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull pillola miksija b’rita, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Is-sigurtà ta’ deferasirox meta jingħata flimkien ma’ kelaturi tal-ħadid oħrajn ma ġietx stabilita. Għaldaqstant, m’għandux jingħata flimkien ma’ terapiji oħra ta’ kelaturi tal-ħadid (ara sezzjoni 4.3).

Interazzjoni mal-ikel

Is-Cmax ta’ deferasirox pilloli miksija b’rita żdiedet (b’29%) meta ttieħed ma’ ikla b’ħafna xaħam. Għaldaqstant, EXJADE pilloli miksija b’rita jistgħu jittieħdu fuq stonku vojt jew flimkien ma’ ikla ħafifa, l-aħjar fl-istess ħin kuljum (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Aġenti li jistgħu jnaqqsu l-espożizzjoni sistemika ta’ EXJADE

Il-metaboliżmu ta’ deferasirox jiddependi fuq l-enzimi UGT. Fi studju b’voluntiera b’saħħithom, l-għotja fl-istess ħin ta’ deferasirox (doża waħda ta’ 30 mg/kg, formulazzjoni ta’ pillola li tinxtered) u l-induttur qawwi ta’ UGT, rifampicin (doża ripetuta ta’ 600 mg/jum) irriżultat fi tnaqqis tal-esponiment għal deferasirox b’44% (90% CI: 37% - 51%). Għalhekk, l-użu ta’ EXJADE flimkien ma’ indutturi qawwija ta’ UGT (eż. rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) jista’ jwassal għal tnaqqis fl-effikaċja ta’ EXJADE. Il-ferritin fis-serum tal-pazjent għandu jkun monitorat waqt u wara li jingħataw iż-żewġ mediċini, u d-doża ta’ EXJADE mibdula jekk ikun hemm bżonn.

Cholestyramine naqqas b’mod qawwi l-espożizzjoni għal deferasirox waqt studju mekkanistiku sabiex jiddetermina l-grad ta’ riċiklaġġ enteroepatiku (ara sezzjoni 5.2).

Interazzjoni ma’ midazolam u aġenti oħrajn metabolizzati b’CYP3A4

Fi studju b’voluntiera b’saħħithom, l-għotja ta’ deferasirox pilloli li jinxterdu flimkien ma’ midazolam (sottostrati tal-prowb għal CYP3A4) ikkawżat tnaqqis fl-esponiment għal midazolam bi 17% (90% CI: 8% - 26%). Fil-qasam kliniku, dan l-effett jista’ jkun aktar qawwi. Għalhekk, minħabba li jista’ jkun hemm tnaqqis fl-effikaċja, għandha ssir attenzjoni meta deferasirox jitħallat ma’ sustanzi li jkunu metabolizzati permezz ta’ CYP3A4 (eż. ciclosporin, simvastatin, sustanzi kontraċettivi ormonali, bepridil, ergotamine).

Interazzjoni ma’ repaglinide u aġenti oħrajn metabolizzati b’CYP2C8

Fi studju b’voluntiera b’saħħithom, l-għoti f’daqqa ta’ deferasirox bħala inibitur moderat ta’ CYP2C8 (30 mg/kg, formulazzjoni ta’ pillola li tinxtered), u repaglinide, substrat ta’ CYP2C8, mogħti bħala doża waħda ta’ 0.5 mg, żied l-AUC u s-Cmax ta’ repaglinide b’madwar 2.3 drabi aktar (90% CI [2.03‑2.63]) u b’1.6 drabi aktar (90% CI [1.42‑1.84]), rispettivament. Minħabba li l-interazzjoni ma ġietx stabbilita b’dożaġġi ogħla minn 0.5 mg għal repaglinide, l-użu f’daqqa ta’ deferasirox u repaglinide għandu jiġi evitat. Jekk it-taħlita tidher li hija meħtieġa, għandu jsir b’attenzjoni monitoraġġ kliniku u taz-zokkor fid-demm (ara sezzjoni 4.4). Mhux eskluż li deferasirox u substrati oħrajn ta’ CYP2C8 bħal paclitaxel ma jaqblux bejniethom.

Interazzjoni m’a theophylline u aġenti oħrajn metabolizzati b’CYP1A2

Fi studju fuq volontiera b’saħħithom, l-użu konkomitanti ta’ deferasirox bħala inibitur ta’ CYP1A2 (dożi ripetuti ta’ 30 mg/kg/kuljum, formulazzjoni ta’ pillola li tinxtered) u s-sustrat CYP1A2 theophylline (doża singola ta’ 120 mg) irriżulta f’żieda ta’ theophylline AUC bi 84% (90% CI:-73% sa 95%). Id-doża singola Cmax ma kinitx affetwata, iżda huwa mistenni li jkun hemm żieda ta’ theophylline Cmax ma’ dożaġġ kroniku. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta’ deferasirox ma’ theopylline mhuwiex irrakkomandat. Jekk deferasirox u theophylline jintużaw fl-istess ħin, għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ tal-konċentrazzjoni ta’ theophylline u għandu jiġi kkunsidrat li titnaqqas id-doża ta’ theophylline. Interazzjoni bejn deferasirox u sustrati oħra ta’ CYP1A2 ma tistax tiġi eskluża. Għal sustanzi li huma primarjament immetabolizzati minn CYP1A2 u li għandhom indiċi terapewtiku strett (eż. clozapine, tizanidine), l-istess rakkomandazzjonijiet bħal dawk ta’ theophylline japplikaw.

Tagħrif ieħor

L-użu ta’ deferasirox flimkien ma’ mediċini ta’ kontra l-aċidu fl-istonku li jkun fihom l-aluminju ma ġiex studjat b’mod formali. Għalkemm l-affinità ta’ deferasirox għall-aluminju hija anqas minn dik għall-ħadid, mhux rakkomandat li tieħu l-pilloli deferasirox flimkien ma’ mediċini ta’ kontra l-aċidu fl-istonku li jkun fihom l-aluminju.

L-għoti fl-istess ħin ta’ deferasirox ma’ sustanzi li għandhom potenzjal ulċeroġeniku bħal NSAIDs (inkluż acetylsalicylic acid f’dożaġġi għoljin), kortikosterojdi, jew bisfosfonati orali, jista’ jżid ir-riskju ta’ tossiċità gastrointestinali (ara sezzjoni 4.4). L-għoti f’daqqa ta’ deferasirox u antikoagulanti jista’ jżid ukoll ir-riskju ta’ emorraġija gastrointestinali. Monitoraġġ kliniku mill-qrib huwa meħtieġ meta deferasirox jiġi kkombinat ma’ dawn is-sustanzi.

L-għoti flimkien ta’ deferasirox u busulfan wassal għal żieda tal-espożizzjoni ta’ busulfan (AUC), imma l-mekkaniżmu ta’ interazzjoni jibqa’ mhux ċar. Jekk jista’ jkun, għandha ssir evalwazzjoni tal-farmakokinetiċi (AUC, tneħħija) tad-doża ttestjata ta’ busulfan sabiex ikun jista’ jsir aġġustament tad-doża.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

Għal deferasirox m’hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu waqt it-tqala. Studji f’annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva f’dożi li kienu tossiċi għall-omm (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali li jista’ jkun hemm fuq in-nies mhux magħruf.

Bħala prekawzjoni, huwa rakkomandat li EXJADE ma jintużax waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar ħafna.

EXJADE jista’ jnaqqas l-effikaċja ta’ kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.5). Nisa li jistgħu joħorġu tqal huma mħeġġa sabiex jużaw metodi kontraċettivi addizzjonali jew oħrajn mhux ormonali meta qed jużaw EXJADE.

Treddigħ

Studji fuq bhejjem urew li deferasirox ħareġ malajr u b’mod estensiv mal-ħalib tal-omm. Ma deherx li kien hemm effetti fuq il-wild. Mhux magħruf jekk deferasirox joħroġx fil-ħalib tal-mara. Mhux rakkomandat li tredda’ waqt li tieħu EXJADE.

Fertilità

M’hemmx tagħrif dwar il-fertilità fil-bniedem. Fil-bhejjem ma kienx hemm effetti avversi fuq il-fertilità tal-bhejjem maskili jew femminili (ara sezzjoni 5.3).

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

EXJADE ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Pazjenti li jħossu xi reazzjonijiet avversi mhux komuni ta’ sturdament għandhom joqgħodu attenti meta jkunu qed isuqu jew iħaddmu magni (ara sezzjoni 4.8).

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil ta’ sigurtà

L-aktar reazzjonijiet frekwenti li kienu rappurtati waqt kura kronika fi studji kliniċi li saru b’deferasirox pilloli li jinxterdu f’pazjenti adulti u pedjatriċi jinkludu disturbi gastrointestinali (l-aktar tqalligħ, rimettar, dijarea jew uġigħ addominali) u raxx tal-ġilda. Dijarea tiġi rappurtata aktar ta’ spiss f’pazjenti pedjatriċi ta’ etajiet bejn 2 u 5 snin u f’anzjani. Dawn ir-reazzjonijiet huma marbuta mad-doża, l-aktar ħfief jew moderati, u ġeneralment jgħaddu waħidhom u jmorru għal kollox anki jekk titkompla l-kura.

Waqt studji kliniċi, żidiet fil-kreatinina tas-serum dipendenti mid-doża, seħħew f’madwar 36% tal-pazjenti, minkejja li ħafna minnhom baqgħu fil-limiti tan-normalità. Kien osservat tnaqqis fit-tneħħija medja tal-kreatinina kemm f’pazjenti pedjatriċi u f’dawk adulti b’beta-talessimja b’trasfużjoni b’tagħbija żejda ta’ ħadid matul l-ewwel sena ta’ trattament, imma hemm evidenza li dan ma jkomplix jiżdied aktar fis-snin ta’ trattament li jsegwu. Kienu rrappurtati żidiet fit-transaminasi tal-fwied. Hu rrakkommandat skedi ta’ monitoraġġ għas-sigurtà tal-parametri tal-kliewi u l-fwied. Mhux rari li jkun hemm disturbi fis-smigħ (tnaqqis fis-smigħ) u okulari (tiċpir tal-lenti), u hu rrakkomandat ukoll li jsiru eżamijiet kull sena (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi qawwija fil-ġilda (SCARs), inklużi s-sindrome ta’ Stevens-Johnson (SJS), nekrolisi tossika tal-epidermide (TEN) u reazzjoni mill-mediċina b’eosinofilija u sintomi sistemiċi (DRESS) kienu rrapportati bl-użu ta’ EXJADE (ara sezzjoni 4.4).

Tabella b’lista ta’ reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi huma kklassifikati hawn taħt skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1 000 sa <1/100); rari (≥1/10 000 sa <1/1 000); rari ħafna (<1/10 000); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F’kull sezzjoni ta’ frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

**Tabella 6**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika** | | |
|  | Mhux magħruf: | Panċitopenija1, tromboċitopenija1, anemija aggravata1, newtropenija1 |
| **Disturbi fis-sistema immunitarja** | | |
|  | Mhux magħruf: | Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva (inkluż reazzjonijiet anafilattiċi u anġjoedima) |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** | | |
|  | Mhux magħruf: | Aċidożi metabolika1 |
| **Disturbi psikjatriċi** | | |
|  | Mhux komuni: | Ansjetà, disturbi fl-irqad |
| **Disturbi fis-sistema nervuża** | | |
|  | Komuni: | Uġigħ ta’ ras |
|  | Mhux komuni: | Sturdament |
| **Disturbi fl-għajnejn** | | |
|  | Mhux komuni: | Katarretti, makulopatija |
|  | Rari: | Newrite ottika |
| **Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika** | | |
|  | Mhux komuni: | Truxija |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** | | |
|  | Mhux komuni: | Uġigħ fil-larinġi |
| **Disturbi gastro-intestinali** | | |
|  | Komuni: | Dijarea, stitikezza, rimettar, tqalligħ, uġigħ addominali, nefħa addominali, dispepsja |
|  | Mhux komuni: | Emorraġija gastrointestinali, ulċera fl-istonku (inklużi ħafna ulċeri), ulċera fid-duwodenu, gastrite |
|  | Rari: | Esofaġite |
|  | Mhux magħruf: | Perforazzjoni gastrointestinali1, pankreatite akuta1 |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** | | |
|  | Komuni: | Żieda fit-transaminases |
|  | Mhux komuni: | Epatite, kolelitijażi |
|  | Mhux magħruf: | Insuffiċjenza epatika1, 2 |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda** | | |
|  | Komuni: | Raxx, ħakk |
|  | Mhux komuni: | Tibdil fil-lewn tal-ġilda |
|  | Rari: | Reazzjoni mill-mediċina b’eosinofilija u sintomi sistemiċi (DRESS) |
|  | Mhux magħruf: | Sindrome ta’ Stevens-Johnson1, vaskulite kkawżata minn sensittività eċċessiva1, urtikarja1, eritema multiforme1, alopeċja1, nekrolisi tossika tal-epidermide (TEN)1 |
| **Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja** | | |
|  | Komuni ħafna: | Żieda tal-kreatinina fid-demm |
|  | Komuni: | Proteina fl-awrina |
|  | Mhux komuni: | Disturbi tal-kanali tal-kliewi2 (sindrome Fanconi akkwistat), zokkor fl-awrina |
|  | Mhux magħruf: | Insuffiċjenza tal-kliewi akuta1, 2, nefropatija tubulointerstizjali1, nefrolitijażi1, nekrożi tubulari renali1 |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata** | | |
|  | Mhux komuni: | Deni, edema, għeja |

1 Reazzjonijiet avversi rrappurtati wara t-tqegħid fis-suq. Dawn jiġu minn rapporti spontanji li għalihom mhux dejjem ikun possibli li tiġi stabbilita l-frekwenza jew ir-relazzjoni mal-kawża għall-esponiment mal-prodott mediċinali.

2 Kienu rrappurtati forom gravi b’rabta ma’ tibdiliet fil-konoxxenza fil-kuntest ta’ enċefalopatija iperammonemika.

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

Kalkli u disturbi tal-marrara marbuta magħhom kienu rrappurtati f’madwar 2% tal-pazjenti. Żidiet f’transaminase tal-fwied kienu rrappurtati bħala reazzjoni avversa għall-mediċina f’2% tal-pazjenti. Żidiet ta' transaminase tal-fwied akbar minn 10 darbiet il-limitu ta’ fuq tal-medda normali, li jindika li hemm epatite, ma kienux komuni (0.3%). Waqt l-esperjenza ta’ wara t-tqegħid fis-suq, insuffiċjenza epatika, li kultant wasslet għall-mewt, kienet irrappurtata b’deferasirox (ara sezzjoni 4.4). Kien hemm rapport li saru wara li l-prodott ħareġ fis-suq dwar aċidożi metabolika. Il-biċċa l-kbira ta’ dawn il-pazjenti kellhom insuffiċjenza renali, tubulopatija renali (is-sindrome Fanconi) jew dijarea, jew kundizzjonijiet fejn l-iżbilanċ bejn l-aċdu u l-bażi hi kumplikazzjoni magħrufa (ara sezzjoni 4.4). Kienu osservati każijiet ta’ pankreatite akuta serja mingħajr kondizzjonijiet sottostanti dokumentati fil-marrara. Bħal ma jiġri b’kelaturi tal-ħadid oħrajn, telf tas-smigħ ta’ frekwenzi għoljin u opaċità tal-lenti (katarretti bikrija) kienu osservati f’okkażjonijiet mhux komuni f’pazjenti kkurati b’deferasirox (ara sezzjoni 4.4).

Tneħħija tal-kreatinina f’trasfużjoni b’tagħbija żejda ta’ ħadid

F’meta-analiżi retrospettiva ta’ 2 102 adulti u pazjenti pedjatriċi b’beta-talessimja b’trasfużjoni b’tagħbija żejda ta’ ħadid ittrattati b’deferasirox pilloli li jinxterdu f’żewġ studji randomizzati u f’erba’ studji *open label* li damu għaddejjin sa ħames snin, tnaqqis ta’ 13.2% fil-medja li biha titneħħa l-kreatinina f’pazjenti adulti (95% CI: ‑14.4% sa ‑12.1%; n=935) u 9.9% (95% CI: ‑11.1% sa ‑8.6%; n=1 142) f’pazjenti pedjatriċi osservati matul l-ewwel sena mit-trattament. F’250 pazjent li kienu segwiti għal ħames snin, ma kienx hemm aktar tnaqqis fil-medja tal-livelli tat-tneħħija tal-kreatinina.

Studju kliniku f’pazjenti b’sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni

Fi studju klinku ta’ sena fost pazjenti b’sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni u b’tagħbija ta' ħadid (pilloli li jinxterdu b’doża ta’ 10 mg/kg/kuljum), l-aktar episodji avversi b’rabta mal-mediċina studjata kienu d-dijarrea (9.1%), raxx (9.1%) u dardir (7.3%). Kienu rrappurtati valuri mhux normali ta’ kreatinina tas-serum u ta’ tneħħija tal-kreatinina f’5.5% u 1.8%, rispettivament, tal-pazjenti. Kienu rrappurtati żidiet fit-transaminases tal-fwied darbtejn aktar mil-linja bażi u ħames darbiet aktar mill-ogħla limitu ta’ x’inhu normali fost 1.8% tal-pazjenti.

*Popolazzjoni pedjatrika*

F’żewġ studji kliniċi, l-iżvilupp fiżiku u sesswali ta’ pazjenti pedjatriċi kkurati b’deferasirox sa 5 snin ma kenux affettwati (ara sezzjoni 4.4).

Dijarea tiġi rrappurtata aktar ta’ spiss f’pazjenti pedjatriċi li għandhom bejn 2 u 5 snin milli f’pazjenti akbar fl-età.

Tubulopatija tal-kliewi kienet irrappurtata l-biċċa l-kbira fi tfal u adoloxxenti b’talassemija beta kkurati b’deferasirox. Fir-rapporti ta’ wara t-tqegħid fis-suq, seħħ proporzjon għoli ta’ każijiet ta’ aċidożi metabolika fit-tfal fil-kuntest tas-sindrome Fanconi.

Kienet irrappurtata pankreatite akuta, speċjalment fi tfal u adolexxenti.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Doża eċċessiva**

Sinjali bikrija ta’ doża eċċessiva huma effetti diġestivi bħalma huma uġigħ fl-addome, dijarea, dardir u rimettar. Kienu rrappurtati disturbi epatiċi u renali, fosthom każijiet ta’ żieda tal-enzimi u kreatinina fil-fwied hekk kif il-pazjenti bdew jirkupraw wara li twaqqaf it-trattament. Doża waħda ta’ 90 mg/kg mogħtija bi żball wasslet għas-sindrome ta’ Fanconi li ssolviet wara t-trattament.

M’hemmx antidotu speċifiku għal deferasirox. Jistgħu jkunu indikati proċeduri standard kif ukoll trattament sintomatiku biex tkun amministrata d-doża eċċessiva, kif jixraq medikament.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti tal-kelatur tal-ħadid, Kodiċi ATC: V03AC03

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Deferasirox huwa kelatur attiv meta jittieħed mill-ħalq li huwa selettiv ħafna għall-ħadid (III). Huwa ligand tridentat li jeħel mal-molekula tal-ħadid b’affinità għolja f’proporzjon ta’ 2:1. Deferasirox jinkuraġġixxi l-eskrezzjoni tal-ħadid, l-aktar mal-ippurgar. Deferasirox għandu affinità baxxa għaż-żingu u r-ram, u ma jikkawżax livelli baxxi kostanti ta’ dawn il-metalli fis-serum.

Effetti farmakodinamiċi

Fi studju dwar il-metaboliżmu tal-bilanċ tal-ħadid f’pazjenti talassemiċi adulti li għandhom tagħbija żejda tal-ħadid, deferasirox bdożi ta’ 10, 20 u 40 mg/kg (formulazzjoni ta’ pillola li tinxtered) kuljum (formulazzjoni ta’ pillola li tinxtered) wasslu għal medja ta’ eskrezzjoni netta ta’ 0.119, 0.329 u 0.445 mg/Fe/kg piż tal-ġisem kuljum, rispettivament.

Effikaċja klinika u sigurtà

Twettqu studji dwar l-effikaċja klinika b’EXJADE pilloli li jinxterdu (imsemmijin bħala ‘deferasirox’ hawn taħt). Imqabbla mal-formulazzjoni tal-pillola deferasirox li tinxtered, id-doża tal-pilloli deferasirox miksija b’rita hija 30% anqas mid-doża tal-pilloli deferasirox li jixnterdu, imdawra għall-eqreb pillola sħiħa (ara sezzjoni 5.2).

Saru investigazzjonijiet dwar deferasirox f’411 pazjenti adulti (16-il sena) u 292 pazjent pedjatriku (minn 2 sa <16-il sena) b’tagħbija żejda kronika tal-ħadid minħabba trasfużjonijiet tad-demm. 52 tal-pazjenti pedjatriċi kellhom bejn 2 u 5 snin. Il-kundizzjonijiet li kienu jinħtieġu trasfużjonijiet kienu jinkludu beta-talessimja, mard tas-*sickle cell* u mard ieħor konġenitu u anemiji akkwiżiti (sindromi majlodisplastiċi [MDS], sindrome ta’ *Diamond-Blackfan*, anemija aplastika, u anemiji oħrajn rari ħafna).

L-indikaturi tal-ħadid totali fil-ġisem urew tnaqqis meta pazjenti adulti u pedjatriċi li jsofru minn beta-talessimja u li kellhom trasfużjonijiet frekwenti ngħataw kura b’deferasirox formulazzjoni ta’ pillola li tinxtered b’dożi ta’ 20 u 30 mg/kg kuljum għal sena; il-konċentrazzjoni tal-ħadid fil-fwied tnaqqset b’medja ta’ madwar ‑0.4 u ‑8.9 mg Fe/g fwied (piż niexef tal-bijopsija (dw)) rispettivament, u l-ferritin fis-serum tnaqqas b’medja ta’ madwar ‑36 u ‑926 µg/l rispettivament. B’dawn l-istess dożi, il-proporzjon tal-ħadid eskretat: ħadid li ttieħed kien 1.02 (li juri li kien hemm bilanċ nett tal-ħadid) u 1.67 (li juri li kien hemm tneħħija netta tal-ħadid), rispettivament. Deferasirox wassal għal reazzjonijiet simili f’pazjenti li kellhom tagħbija żejda ta’ ħadid b'anemiji oħrajn. Pazjenti li kienu qed jirċievu trasfużjonijiet mhux frekwenti jew trasfużjonijiet ta’ tibdil tad-demm u li ngħataw dożi ta’ 10 mg/kg (formulazzjoni ta’ pillola li tinxtered) kuljum għal sena, żammew il-livelli ta’ ħadid fil-fwied u ta’ ferritin fis-serum u wasslu għal bilanċ nett tal-ħadid. Meta l-livelli ta’ ferritin fis-serum kienu mkejla b’monitoraġġ kull xahar, dawn kienu jirriflettu tibdil fil-konċentrazzjoni tal-ħadid fil-fwied. Dan jindika li t-tendenzi tal-ferritin fis-serum jistgħu jintużaw sabiex ikun monitorat ir-rispons għat-terapija. Tagħrif kliniku limitat (29 pazjent b’funzjoni kardijaka normali mal-linja bażika) bl-użu ta’ MRI jindika li kura b’deferasirox 10‑30 mg/kg/jum (formulazzjoni ta’ pillola li tinxtered) għal sena tista’ tnaqqas ukoll il-livelli tal-ħadid fil-qalb (medja, MRI T2\* żieda minn 18.3 għal 23.0 millisekondi).

L-analiżi prinċipali tal-istudju kumparattiv pivitali f’586 pazjent li jsofru minn beta-talessimja u tagħbija żejda tal-ħadid mit-trasfużjoni ma wrietx li deferasirox pilloli li jinxterdu ma kienx inferjuri għal deferoxamine fl-analiżi tal-popolazzjoni totali tal-pazjenti. Minn analiżi li saret wara dan l-istudju deher li, fis-sottogrupp tal-pazjenti li kellhom konċentrazzjoni tal-ħadid fil-fwied 7 mg Fe/g piż niexef ikkurati b’deferasirox pilloli li jinxterdu (20 u 30 mg/kg) jew deferoxamine (35 sa 50 mg/kg), il-kriterji li juru li ma kienx inferjuri intlaħqu. Madankollu, f’pazjenti li kellhom konċentrazzjoni tal-ħadid fil-fwied <7mg Fe/g piż niexef ikkurati b’deferasirox pilloli li jinxterdu (5 u 10 mg/kg) jew deferoxamine (20 sa 35 mg/kg), ma ġiex stabbilit jekk ma kienx inferjuri minħabba żbilanċ fid-dużaġġi taż-żewġ kelaturi. Dan l-iżbilanċ seħħ minħabba li l-pazjenti li kienu fuq deferoxamine tħallew fuq id-doża ta’ qabel ma beda l-istudju anki jekk kienet ogħla minn dik speċifikata fil-protokoll. Sitta u ħamsin pazjent taħt is-6 snin ħadu sehem f’dan l-istudju pivitali, 28 minnhom ingħataw deferasirox pilloli li jinxterdu.

Minn studji ta’ qabel l-użu kliniku u studji kliniċi deher li deferasirox pilloli li jinxterdu jista’ jkun attiv daqs deferoxamine meta jintuża f’proporzjon ta’ doża ta’ 2:1 (i.e. doża ta’ deferasirox pilloli li jinxterdu li tiġi numerikament nofs dik tad-doża ta’ deferoxamine). Għal deferasirox pilloli miksija b’rita, jista’ jiġi kkunsidrat proporzjon tad-doża ta’ 3:1 (jiġifieri. doża ta’ deferasirox pilloli miksija b’rita li hija numerikament terz tad-doża ta’ deferoxamine). Madankollu, din ir-rakkomandazzjoni ta’ dużaġġ ma kinetx ġiet meqjusa qabel ma bdew l-istudji kliniċi.

Minbarra hekk, f’pazjenti b’konċentrazzjoni tal-ħadid fil-fwied ta’ 7 mg Fe/g piż niexef li kellhom diversi anemiji rari jew marda tas-*sickle cell*, meta ngħataw sa 20 u 30 mg/kg deferasirox pilloli li jinxterdu kien hemm tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-ħadid fil-fwied u tal-ferritin fis-serum li jikkumpara ma’ dak li nkiseb f’pazjenti b’beta-talessimja.

Studju randomizzat ikkontrollat bil-plaċebo twettaq fost 225 pazjent b’MDS (riskju Baxx/Int-1) u bi trasfużjoni b’tagħbija żejda ta’ ħadid. Ir-riżultati ta’ dan l-istudju jissuġġerixxu li deferasirox għandu impatt pożittiv fuq is-sopravivenza ħielsa minn episodji (EFS, endpoint kompost li jinkludi episodji kardijaċi jew epatiċi mhux fatali) u fuq il-livelli ta’ ferritin fis-sermu. Il-profil ta’ sigurtà kien konsistenti ma’ studji mgħoddija fost pazjenti adulti b’MDS.

Fi studju ta’ 5 snin imsejjes fuq l-osservazzjoni li matulu 267 tifel u tifla li kellhom bejn sentejn u <6 snin (mas-sħubija) b’emosiderożi transfużjonali ngħataw deferasirox, ma kienx hemm differenzi importanti klinikimant fis-sigurtà u t-tollerabbiltà ta’ Exjade f’pazjenti pedjatriċi li kellhom bejn sentejn u <6 snin imqabblin mal-popolazzjoni sħiħa adulta u pedjatrika ta’ età akbar, inkluż żidiet tal-kreatinina fis-serum ta’ >33% u li qabżu l-ogħla limitu tan-normal f’≥2 okkażjonijiet konsekuttivi (3.1%), u żieda tal-alanina aminotransferasi (ALT) 5 darbiet akbar mill-ogħla limitu tan-normal (4.3%). Kienu rrappurtati episodji individwali ta’ żieda tal-ALT u tal-aspartat aminotrasferasi f’20.0% u fi 8.3%, rispettivament, mill-145 pazjent li temmew l-istudju.

Fi studju biex jevalwa s-sigurtà ta’ deferasirox f’pilloli miksija b’rita u li jinxterdu, 173 pazjent adulti u pedjatriċi b’talissimja dipendenti fuq trasfużjoni jew sindrome mijelodiplastika kienu ttrattati għal 24 ġimgħa. Kien osservat profil ta’ sigurtà komparabbli għall-pilloli miksija b’rita jew li jinxterdu.

Studju randomizzati open‑label 1:1 twettaq f’224 pazjent pedjatriku minn età ta’ sentejn sa <18-il sena b’anemija dipendenti fuq it-trasfużjoni u żieda fil-livell ta’ ħadid transfużjonali biex jiġu evalwati l-konformità tat-trattament, l-effikaċja u s-sigurtà tal-formulazzjoni ta’granijiet ta’ deferasirox mqabbla mal-formulazzjoni tal-pilloli li jinxterdu. Il-maġġoranza tal-pazjenti (142, 63.4%) fl-istudju kellhom talassemija-beta maġġuri, 108 (48.2%) pazjenti qatt ma kienu rċevew terapija ta’ kelazzjoni tal-ħadid (ICT, iron chelation therapy) (età medjana ta’ sentejn, 92.6% minn età ta’ sentejn sa <10 snin) u 116 (51.8%) kienu ttrattati qabel b’ICT (età medjana ta’ 7.5 snin, 71.6% minn età ta’ sentejn sa <10 snin) li minnhom 68.1% kienu rċevew deferasirox qabel. Fl-analiżi primarja mwettqa f’pazjenti li qatt ma ngħataw ICT wara 24 ġimgħa ta’ trattament, ir-rata ta’ konformità kienet 84.26% u 86.84% fil-grupp b’deferasirox pilloli li jinxterdu u fil-grupp b’deferasirox granijiet, rispettivament, b’ebda differenza statistikament differenti. Bl-istess mod, ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fil-bidliet medji mil-linja bażi fil-valuri ta’ ferritin fis-serum (SF) bejn iż-żewġ gruppi ta’ trattament (‑171.52 μg/l [CI ta’ 95%: ‑517.40, 174.36] għall-pilloli li jinxterdu [DT] u 4.84 μg/l [CI ta’ 95%: ‑333.58, 343.27] għall-formulazzjoni tal-granijiet, differenza bejn il-medji [granijiet – DT] 176.36 μg/l [CI ta’ 95%: ‑129.00, 481.72], valur p ta’ żewġ naħat = 0.25). L-istudju kkonkluda li l-konformità u l-effikaċja tat-trattament ma kinux differenti bejn il-gruppi ta’ deferasirox granijiet u deferasirox pilloli li jinxterdu f’punti ta’ żmien differenti (24 u 48 ġimgħa). Il-profil tas-sigurtà kien ġeneralment komparabbli bejn il-formulazzjonijiet tal-granijiet u l-pilloli li jinxterdu.

F’pazjenti b’sindromi ta’ talissimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni u b’tagħbija żejda ta’ ħadid, it-trattament b’deferasirox pilloli li jinxterdu kien evalwat fi studju randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi plaċebo li dam għaddej sena. L-istudju qabbel l-effikaċja taż-żewġ reġimi differenti ta’ deferasirox pillola li tinxtered (dożi inizjali ta’ 5 u 10 mg/kg/kuljum, 55 pazjent f’kull grupp) u l-plaċebo korrispondenti (56 pazjent). L-istudju inkluda 145 adult u 21 pazjent pedjatriku. Il-parametru tal-effikaċja primarja kien il-bidla fil-konċentrazzjoni ta’ ħadid fil-fwied (LIC) mil-linja bażi wara 12-il xahar ta’ trattament. Wieħed mill-parametri sekondarji tal-effikaċja kien il-bidla ta’ ferritin fis-serum bejn il-linja bażi u r-raba’ kwart. B’doża inizjali ta’10 mg/kg/kuljum, deferasirox pilloli li jinxterdu wassal għal tnaqqis fl-indikaturi tal-ammont sħiħ ta' ħadid fil-ġisem. Bħala medja, il-konċentrazzjoni ta’ ħadid fil-fwied naqset bi 3.80 mg Fe/g dw f’pazjenti ttrattati b’deferasirox pilloli li jinxterdu (doża inizjali ta’ 10mg/kg/kuljum) u żdiedet b’0.38 mg Fe/g dw f’pazjenti ttrattati bi plaċebo (p<0.001). Bħala medja, il-ferritin fis-serum niżel b’222.0 µg/l f’pazjenti ttrattati b’deferasirox pilloli li jinxterdu (doża inizjali ta’ 10 mg/kg/kuljum) u żdied b’115 µg/l f’pazjenti ttrattati bi plaċebo (p<0.001).

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

EXJADE pilloli miksija b’rita juru bijodisponibilità ogħla meta mqabbla mal-formulazzjoni ta’ EXJADE pillola li tinxtered. Wara li tkun aġġustata l-qawwa, il-formulazzjoni tal-pillola miksija b’rita (qawwa ta’ 360 mg) kienet ekwivalenti għal EXJADE pilloli li jinxterdu (qawwa ta’ 500 mg) fir-rigward tal-erja medja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma ħin (AUC) f’kundizzjonijiet ta’ sawm. Is-Cmax żdiedet bi 30% (CI ta’ 90%: 20.3% ‑ 40.0%); madankollu analiżi klinika ta’ esponiment/rispons ma wriet l-ebda evidenza ta’ effetti klinikament rilevanti ta’ din iż-żieda.

Assorbiment

Deferasirox (formulazzjoni ta’ pillola li tinxtered) jiġi assorbit wara li jittieħed mill-ħalq u tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma (tmax) f'ħin medju ta’ madwar 1.5 sa 4 sigħat. Il-biodisponibiltà assoluta (AUC) ta’ deferasirox (formulazzjoni ta’ pillola li tinxtered) hija madwar 70% meta mqabbla ma’ doża li tingħata għal ġol-vina. Il-bijodisponibilità assoluta tal-formulazzjoni tal-pillola miksija b’rita ma ġietx determinata. Bijodisponibilità ta’ deferasirox pilloli miksija b’rita kienet 36% ogħla minn dik bil-pilloli li jinxterdu.

Studju dwar l-effett tal-ikel li kien jinvolvi għoti tal-pilloli miksija b’rita lil voluntiera f’saħħithom f’kundizzjonijiet ta’ sawm u flimkien ma’ ikla bi ftit xaħam (kontenut ta’ xaħam <10% tal-kaloriji) jew b’ħafna xaħam (kontenut ta’ xaħam >50% tal-kaloriji) jindika li l-AUC u Cmax naqsu kemmxejn wara ikla bi ftit xaħam (bi 11% u 16%, rispettivament). Wara ikla b’ħafna xaħam, l-AUC u Cmax żdiedu (bi 18% u 29%, rispettivament). Iż-żidiet f’Cmax minħabba l-bidla fil-formulazzjoni u minħabba l-effett ta’ ikla b’ħafna xaħam jista’ jkun addittiv u għalhekk, huwa rakkomandat li l-pilloli miksija b’rita għandhom jittieħdu fuq stonku vojt jew flimkien ma’ ikla ħafifa.

Distribuzzjoni

Deferasirox jintrabat bil-qawwa (99%) mal-proteini tal-plażma, kważi esklużivament ma’ albumin tas-serum, u għandu volum żgħir ta’ distribuzzjoni fl-adulti ta’ madwar 14-il litru.

Bijotrasformazzjoni

Ir-rotta metabolika ewlenija għal deferasirox hija glukoronidazzjoni, b'eskrezzjoni sussegwenti mill-marrara. Dekonjugazzjoni ta’ glukoronidati fl-intestini u wara dan, huwa probabbli li jseħħ ri-assorbiment (riċiklaġġ enteroepatiku): fi studju ta’ voluntiera b’saħħithom, l-għoti ta’ cholestyramine wara doża waħda ta’ deferasirox wassal għal tnaqqis ta’ 45% fl-esponiment (AUC) ta’ deferasirox.

Il-glukoronidament ewlieni ta’ deferasirox iseħħ b’UGT1A1 u f’ammonti iżgħar b’UGT1A3. Il-metaboliżmu (ossidattiv) ta’ deferasirox permezz tal-kataliżi b’CYP450 jidher li huwa minuri fil-bniedem (madwar 8%). Ma deherx li kien hemm impediment ta’ metaboliżmu ta’ deferasirox minn hydroxyurea *in vitro.*

Eliminazzjoni

L-eskrezzjoni ta' deferasirox u l-metaboli tiegħu sseħħ primarjament fl-ippurgar (84% tad-doża). L-eskrezzjoni ta’ deferasirox u l-metaboli tiegħu permezz tal-kliewi hija minima (8% tad-doża). Il-medja tal-half-life tal-eliminazzjoni (t½) kienet bejn 8 u 16-il siegħa. It-trasportaturi MRP2 u MXR (BCRP) huma nvoluti fl-eskrezzjoni ta’ deferasirox mill-marrara.

Linearità/nuqqas ta’ linearità

Iż-żieda f'Cmax u AUC0-24 ta’ deferasirox hija bejn wieħed u ieħor linjari mad-doża taħt kundizzjonijiet ta’ stat fiss. Wara ħafna dużaġġi l-esponiment żdied b’fattur ta’ akkumulazzjoni ta’ bejn 1.3 sa 2.3.

Karatteristiċi fil-pazjenti

*Pazjenti pedjatriċi*

L-esponiment totali tal-adolexxenti (12 sa ≤17-il sena) u tfal (2 sa 12-il sena) għal deferasirox wara doża waħda jew dożi multipli, kien aktar baxx minn dak f’pazjenti adulti. Fi tfal taħt is-6 snin, l-esponiment kien madwar 50% aktar baxx minn dak tal-adulti. Peress li d-dużaġġ għandu jkun mibdul b’mod individwali skont ir-rispons, mhux mistenni li dan għandu jkollu konsegwenzi kliniċi.

*Sess*

In-nisa għandhom tneħħija apparenti moderatament aktar baxxa (b’17.5%) għal deferasirox meta mqabbla mal-irġiel. Peress li d-dużaġġ għandu jkun mibdul b’mod individwali skont ir-rispons, mhux mistenni li dan għandu jkollu konsegwenzi kliniċi.

*Pazjenti anzjani*

Il-farmakokinetika ta’ deferasirox f’pazjenti anzjani ma kinitx studjata (ta’ 65 sena jew akbar).

*Indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied*

Il-farmakokinetika ta’ deferasirox ma kinitx studjata f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi. Il-farmakokinetika ta’ deferasirox ma kinitx effettwata minn livelli ta’ transaminase tal-fwied sa 5 darbiet l-ogħla limitu tal-medda normali.

Fi studju kliniku li matulu ntużaw dożi singoli ta’ 20 mg/kg deferasirox pilloli li jinxterdu, l-espożizzjoni medja żdiedet b’16% f’pazjenti b’indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A) u b’76% f’pazjenti b’indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B) meta mqabbla ma’ pazjenti b’funzjoni normali tal-fwied. Il-medja ta’ Cmax ta’ deferasirox f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied minn ħafif għal moderat żdiedet bi 22%. L-espożizzjoni żdiedet bi 2.8 drabi f’pazjent wieħed b’indeboliment qawwi tal-fwied (Child-Pugh Klassi C) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

**5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta’ sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni jew riskju ta’ kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. L-aktar li nstabu kienu tossiċità fil-kliewi u opacità tal-lenti (katarretti). Kienu osservati sejbiet simili f’bhejjem tat-twelid jew ta’ età żgħira ħafna. It-tossiċità fil-kliewi hija meqjusa l-aktar minħabba nuqqas ta’ ħadid f’bhejjem li ma kellhomx tagħbija żejda tal-ħadid minn qabel.

Testijiet tal-effett tossiku fuq il-ġeni *in vitro* kienu negattivi (test Ames, test ta’ aberrazzjoni tal-kromożomi) filwaqt li deferasirox ikkawża l-formazzjoni ta’ mikronukleji *in vivo* fil-mudullun tal-għadam, imma mhux fil-fwied, ta’ firien li ma kellhomx tagħbija tal-ħadid meta ngħataw dożi letali. Dawn l-effetti ma dehrux fil-firien li kienu mgħobbija minn qabel bil-ħadid. Deferasirox ma żiedx ir-riskju tal-kanċer meta ngħata lill-firien fi studju ta’ sentejn u ġrieden eterożigi transġeniċi p53+/- fi studju ta’ 6 xhur.

Il-potenzjal għal tossiċità fir-riproduzzjoni kienet studjata fuq firien u fniek. Deferasirox ma kienx teratoġeniku imma kkawża żieda fil-frekwenza ta’ varjazzjonijiet skeletriċi u wild ta’ firien li twieldu mejtin f’dożi għoljin li kienu tossiċi ħafna għall-omm li ma kelliex tagħbija żejda ta' ħadid. Deferasirox ma kellux effetti oħrajn fuq il-fertilità jew fuq ir-riproduzzjoni.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Qalba tal-pillola:

Cellulose, microcrystalline

Crospovidone

Povidone

Magnesium stearate

Silica, colloidal anhydrous

Poloxamer

Materjal fil-kisja:

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Macrogal (4000)

Talc

Indigo carmine aluminium lake (E132)

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn ħażna speċjali.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Folji tal-PVC/PVDC/aluminju

Pakketti ta’ unitajiet li fihom 30 jew 90 pillola miksija b’rita jew pakketi multipli li fihom 300 (10 pakketti ta’ 30) pillola miksija b’rita.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EXJADE 90 mg pilloli miksija b’rita

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg pilloli miksija b’rita

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg pilloli miksija b’rita

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta’ Awwissu 2006

Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta’ April 2016

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

C:\Users\horemansk\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Word\BT_1000x858px.pngDan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta’ malajr ta’ informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

EXJADE 90 mg granijiet f'qartas

EXJADE 180 mg granijiet f'qartas

EXJADE 360 mg granijiet f'qartas

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

EXJADE 90 mg granijiet

Kull qartas fih 90 mg deferasirox.

EXJADE 180 mg granijiet

Kull qartas fih 180 mg deferasirox.

EXJADE 360 mg granijiet

Kull qartas fih 360 mg deferasirox.

Għal-lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Granijiet f'qartas (granijiet)

Granijiet bojod għal kważi bojod

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

EXJADE huwa indikat għall-kura ta’ tagħbija żejda kronika tal-ħadid minħabba trasfużjonijiet tad-demm frekwenti (≥7 ml/kg/xahar ta’ ċelluli ħomor tad-demm ippakkjati) f’pazjenti li jsofru minn beta talessimja maġġuri li għandhom minn 6 snin ’il fuq.

EXJADE huwa indikat ukoll għall-kura ta’ tagħbija żejda kronika tal-ħadid minħabba trasfużjonijiet tad-demm meta terapija b’deferoxamine tkun kontraindikata jew inadegwata f’dawn il-gruppi ta’ pazjenti:

* f’pazjenti pedjatriċi li għandhom beta talessimja maġġuri b’tagħbija żejda ta’ ħadid minħabba trasfuzjonijiet frekwenti tad-demm (≥7 ml/kg/xahar ta’ ċelloli ħomor tad-demm ippakkjati) li għandhom bejn 2 u 5 snin,
* f’pazjenti adulti u pedjatriċi li għandhom beta talessimja maġġuri b’tagħbija żejda ta’ ħadid minħabba trasfużjonijiet tad-demm mhux frekwenti (<7 ml/kg/xahar ta’ ċelluli ħomor tad-demm ippakkjati) li għandhom sentejn u aktar,
* f’pazjenti adulti u pedjatriċi li jkollhom anemiji oħrajn li għandhom sentejn jew aktar.

EXJADE hu indikat ukoll għat-trattament ta’ tagħbija żejda ta’ ħadid kroniku li teħtieġ terapija meta terapija b’deferoxamine hi kontraindikata jew mhijiex xierqa f’pazjenti b’sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni minn 10 snin 'il fuq.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Il-kura b’EXJADE għandha tinbeda u tibqa’ tingħata minn tobba li għandhom esperjenza fil-kura ta’ tagħbija żejda kronika ta’ ħadid.

Pożoloġija

It-trasfużjoni b’tagħbija żejda ta’ ħadid u s-sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni jeħtieġu pożoloġiji differenti. It-tobba kollha li beħsiebhom jippreskrivu EXJADE jridu jiżguraw li jkunu rċevew u li huma familjari mal-materjal edukattiv għat-tobba (Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li tinkludi wkoll lista ta’ kontroll għat-tabib).

*Trasfużjoni b'tagħbija żejda ta' ħadid*

Id-dożi (f’mg/kg tal-piż tal-ġisem) għandhom jiġu kkalkulati u mogħtija sal-eqreb qartas sħiħ.

Wieħed għandu joqgħod attent matul it-terapija b’kelatur sabiex inaqqas ir-riskju ta’ kelazzjoni żejda fil-pazjenti kollha (ara sezzjoni 4.4).

Minħabba profili farmakokinetiċi differenti, hija meħtieġa doża li hija 30% iktar baxxatal-granijiet EXJADE mqabbla mad-doża rrakkomandata għall-pilloli li jinxterdu EXJADE (ara sezzjoni 5.1).

*Doża tal-bidu*

Huwa rakkomandat li l-kura tinbeda wara trasfużjoni ta’ madwar 20 unità (madwar 100 ml/kg) ta’ ċelloli ħomor tad-demm ippakkjati (PRBC) jew meta jkun jidher minn monitoraġġ kliniku li hemm tagħbija żejda kronika ta’ ħadid (eż. ferritin fis-serum >1 000 µg/l) (ara Tabella 1).

**Tabella 1 Dożi inizjali rrakkomandati għat-trasfużjoni ta’ tagħbija żejda tal-ħadid**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Doża inizjali rrakkomandata** | | | |
| **Ferritin fis-serum** |  | **Popolazzjoni ta’ pazjenti** | **Doża inizjali rrakkomandata** |
| >1 000 µg/l | jew | Pazjenti li diġà rċevew madwar 20 unità (madwar 100 ml/kg) ta’ PRBC. | **14 mg/kg/jum** |
| **Dożi inizjali alternattivi** | | | |
| **Popolazzjoni ta’ pazjenti** | | | **Doża inizjali alternattiva** |
| Pazjenti li ma jeħtiġux tnaqqis tal-livelli ta’ ħadid fil-ġisem u li qed jirċievu wkoll <7 ml/kg/xahar ta’ PRBC (madwar <2 unitajiet/xahar għal adult). Wieħed għandu jiċċekkja r-rispons tal-pazjent, u għandha titqies żieda fid-doża jekk ma tkunx intlaħqet l-effikaċja mixtieqa. | | | 7 mg/kg/jum |
| Pazjenti li jeħtieġu tnaqqis tal-livelli għolja ta’ ħadid fil-ġisem u li qed jirċievu wkoll >14-il ml/kg/xahar ta’ PRBC (madwar >4 unitajiet/xahar għal adult). | | | 21 mg/kg/jum |
| Pazjenti li għaddejjin tajjeb b’deferoxamine. | | | Terz tad-doża ta’ deferoxamine\* |
| \*Doża inizjali li hi numerikament terz tad-doża ta’ deferoxamine (eż. pazjent li qed jingħata 40 mg/kg/jum ta’ deferoxamine għal 5 ijiem fil-ġimgħa [jew ekwivalenti] jista’ jgħaddi għal doża inizjali ta’ kuljum ta’ 14 mg/kg/jum ta’ EXJADE granijiet). Meta dan iwassal għal doża ta’ kuljum ta’ <14 mg/kg, wieħed għandu jiċċekkja r-rispons tal-pazjent u għandha tiqies żieda fid-doża jekk ma tkunx intlaħqet l-effikaċja mixtieqa (ara sezzjoni 5.1). | | | |

*Aġġustament tad-doża*

Huwa rakkomandat li ferritin fis-serum ikun monitorat kull xahar u li d-doża ta’ EXJADE granijiet tinbidel, jekk ikun hemm bżonn, kull 3 jew 6 xhur skont kif ikunu qed ivarjaw il-livelli ta’ ferritin fis-serum (ara Tabella 2). Id-dożi jistgħu jinbidlu f’ammonti ta’ 3.5 sa 7 mg/kg/jum u għandhom jitfasslu skont ir-rispons tal-pazjent individwali u skont l-għanijiet terapewtiċi (manteniment jew tnaqqis ta’ tagħbija tal-ħadid).

**Tabella 2 Aġġustamenti tad-doża rrakkomandata għat-trasfużjoni ta’ tagħbija żejda tal-ħadid**

|  |  |
| --- | --- |
| **Ferritin fis-serum (monitoraġġ kull xahar)** | **Aġġustament tad-doża rrakkomandata** |
| B’mod persistenti >2 500 µg/l u mhux juri xejra li se jonqos maż-żmien | Żid id-doża kull 3 sa 6 xhur f’ammonti ta’ 3.5 sa 7 mg/kg/jum.  **L-ogħla doża permessibbli hi ta’ 28 mg/kg/jum.**  Jekk jinkiseb biss kontroll fqir ħafna tal-emosiderożi meta mogħtija dożi sa 21 mg/kg/jum, żieda oħra (sa massimu ta’ 28 mg/kg/jum) jaf ma twassalx biex jinkiseb kontroll sodisfaċenti, u jistgħu jitqiesu għażliet alternattivi ta’ trattament.  Jekk ma jinkisibx kontroll sodisfaċenti meta mogħtija dożi ogħla minn 21 mg/kg/jum, m’għandux jibqa’ jingħata trattament b’dawn id-dożi u għandhom jitqiesu għażliet alternattivi ta’ trattament kull meta dan hu possibbli. |
| >1 000 µg/l imma b’mod persistenti ≤2 500 µg/l b’xejra li jonqos maż-żmien | Naqqas id-doża kull 3 sa 6 xhur f’ammonti ta’ 3.5 sa 7 mg/kg/jum f’pazjenti ttrattati b’dożi ta’ >21 mg/kg/jum, sa ma tintlaħaq il-firxa ta’ 500 sa 1 000 µg/l. |
| 500 sa 1 000 µg/l (firxa mixtieqa) | Naqqas id-doża f’ammonti ta’ 3.5 sa 7 mg/kg/jum kull 3 sa 6 xhur biex jinżammu l-livelli tal-ferritin fis-serum skont il-firxa mixtieqa u biex jitnaqqas ir-riskju ta’ kelazzjoni żejda. |
| B’mod konsistenti <500 µg/l | Ikkunsidra li tinterrompi t-trattament (ara sezzjoni 4.4). |

Bħalissa d-disponibbiltà ta’ *data* dwar l-effikaċja u s-sigurtà għal tul ta’ żmien minn studji kliniċi li saru meta’ EXJADE pilloli li jinxterdu ntuża b’dożi ogħla minn 30 mg/kg (ekwivalenti għal 21 mg/kg meta ngħata bħala granijiet) hija limitata (264 pazjent komplew jiġu segwiti fuq medja ta’ sena wara ż-żieda fid-doża). Dożi li jaqbżu 28 mg/kg/jum mhumiex rakkomandati għaliex l-għarfien dwar dożi f’dawn il-livelli huwa limitat ħafna (ara sezzjoni 5.1).

*Sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni*

Terapija b’kelatur għandha tinbeda biss meta hemm evidenza ta’ tagħbija żejda ta’ ħadid (il-konċentrazzjoni ta’ ħadid fil-fwied [LIC] ≥5 mg Fe/g piż xott [dw] jew ferritin fis-serum b’mod konsistenti ta’ >800 µg/l). LIC hu l-metodu ppreferut biex ikun iddeterminat jekk hemmx ħadid żejjed u għandu jintuża kull fejn hu disponibbli. Wieħed għandu joqgħod attent matul it-terapija b’kelazzjoni biex jonqos ir-riskju ta’ kelazzjoni żejda fil-pazjenti kollha (ara sezzjoni 4.4).

Minħabba profili farmakokinetiċi differenti, hija meħteġa doża aktar baxxa bi 30% tal-granijiet EXJADE mqabbla mad-doża rrakkomandata għall-pilloli li jinxterdu EXJADE (ara sezzjoni 5.1).

*Doża inizjali*

Id-doża inizjali ta’ EXJADE granijiet irrakkomandata għal kuljum f’pazjenti b’sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni hi ta’ 7 mg/kg tal-piż tal-ġisem/jum.

*Aġġustament tad-doża*

Huwa rrakkomandat li l-ferritin fis-serum jiġi ċċekkjat kull xahar sabiex jiġi evalwat ir-rispons tal-pazjent għat-terapija u jitnaqqas ir-riskju ta’ kelazzjoni żejda (ara sezzjoni 4.4). F’Tabella 3 jinsab sommarju tal-aġġustamenti tad-doża rrakkomandata f’każ tas-sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni.

**Tabella 3 Aġġustamenti tad-doża rrakkomandata f’każ ta’ sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ferritin fis-serum (monitoraġġ kull xahar)** |  | **Konċentrazzjoni ta’ ħadid fil-fwied (LIC)\*** | **Aġġustament tad-doża rrakkomandata** |
| B’mod konsistenti >2 000 µg/l u mhux juri xejra li se jinżel | jew | ≥7 mg Fe/g dw | Żid id-doża kull 3 sa 6 xhur f’ammonti ta’ 3.5 sa 7 mg/kg/jum jekk il-pazjent qed jittollera l-prodott mediċinali tajjeb.  **L-ogħla doża permissibbli hi ta’ 14 mg/kg/jum għal pazjenti adulti u 7 mg/kg/jum għal pazjenti pedjatriċi.**  Mhumiex irrakkomandati dożi li jaqbżu l-14 mg/kg/jum minħabba li m’hemmx esperjenza b’dożi li jaqbżu dan il-livell f’pazjenti b’sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni. |
| ≤2 000 µg/l | jew | <7 mg Fe/g dw | Naqqas id-doża kull 3 sa 6 xhur f’ammonti ta’ 3.5 sa 7 mg/kg/jum għal doża ta’ 7 mg/kg/jum (jew anqas) f’pazjenti ttrattati b’dożi ta’ >7 mg/kg/jum. |
| <300 µg/l | jew | <3 mg Fe/g dw | It-trattament għandu jitwaqqaf malli jinkiseb livell sodisfaċenti ta’ ħadid fil-ġisem. |
| M’hemm l-ebda *data* disponibbli dwar it-trattament mill-ġdid ta’ pazjenti li jerġgħu jiġmgħu l-ħadid wara li jkunu kisbu livell sodisfaċenti ta’ ħadid fil-ġisem u għalhekk it-trattament mill-ġdid ma jistax ikun irrakkomandat. | | | |
| \*LIC hu l-metodu ppreferut biex tiddetermina t-tagħbija tal-ħadid. | | | |

F’pazjenti kemm pedjatriċi u adulti li l-LIC tagħhom ma ġiex evalwat u l-ferritin fis-serum hu ta’ ≤2 000 µg/l, id-doża ta’ EXJADE granijiet m’għandhiex taqbeż 7 mg/kg/jum.

*Popolazzjonijiet speċjali*

*Pazjenti anzjani (≥65 sena)*

Id-dożi rakkomandati f’pazjenti anzjani huma l-istess kif spjegat hawn fuq. Fi studji kliniċi, pazjenti anzjani kellhom frekwenza ogħla ta’ reazzjonijiet avversi minn pazjenti iżgħar fl-età (b’mod partikulari, dijarea) u għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi li jistgħu jkunu jeħtieġu aġġustament fid-doża.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Trasfużjoni b'tagħbija żejda ta' ħadid:

Id-dożi rakkomandati għall-pazjenti pedjatriċi li għandhom minn 2 sa 17‑il sena b’tagħbija żejda ta’ ħadid minħabba trasfużjoni huma l-istess bħal dawk tal-pazjenti adulti (ara sezzjoni 4.2). Huwa rrakkomandat li ferritin fis-serum ikun immonitorat kull xahar sabiex issir evalwazzjoni tar-rispons tal-pazjent għat-terapija u jitnaqqas ir-riskju ta’ kelazzjoni żejda (ara sezzjoni 4.4). Meta tkun qed tiġi kkalkulata d-doża, it-tibdil fil-piż ta’ pazjenti pedjatriċi maż-żmien għandu jkun meqjus.

Fi tfal b’tagħbija żejda ta’ ħadid minħabba trasfużjoni ta’ bejn 2 u 5 snin, l-esponiment ikun anqas minn dak fl-adulti (ara sezzjoni 5.2). Għaldaqstant, tfal li jaqaw f’dan il-grupp ta’ etajiet jista’ jkollhom bżonn dożi aktar għoljin milli jkollhom bżonn l-adulti. Iżda d-doża tal-bidu għandha tkun l-istess bħal dik tal-adulti, segwita b’titrazzjoni individwali.

Sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni:

F’pazjenti pedjatriċi b'sindromi ta’ talissimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni, id-doża ta’ EXJADE granijiet m’għandhiex taqbeż is-7 mg/kg/jum. F’dawn il-pazjenti, monitoraġġ aktar mill-qrib tal-LIC u l-ferritin fis-serum hu essenzjali sabiex ma jkunx hemm kelazzjoni żejda (ara sezzjoni 4.4). Minbarra l-evalwazzjonijiet ta’ kull xahar tal-ferritin fis-serum, għandu jkun hemm monitoraġġ tal-LIC kull tliet xhur meta l-ferritin fis-serum hu ≤800 µg/l.

Tfal mit-twelid sa 23 xahar:

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ EXJADE fit-tfal mit-twelid sal-età ta’ 23 xahar għadhom ma ġewx determinati s’issa. M’hemm l-ebda *data* disponibbli.

*Pazjenti b’indeboliment tal-kliewi*

EXJADE ma ġiex studjat f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi u huwa kontraindikat f’pazjenti li jkollhom tneħħija tal-kreatinina stmata <60 ml/min (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

*Pazjenti b’indeboliment tal-fwied*

EXJADE mhuwiex irrakkomandat għal pazjenti b’indeboliment qawwi tal-fwied (Child-Pugh Klassi C). F’pazjenti b’indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B), id-doża għandha titnaqqas b’mod konsiderevoli u tkun segwita b’żieda progresssiva sa limitu ta’ 50% tad-doża rrakkomandata għat-trattament għal pazjenti b’funzjoni tal-fwied normali (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2), u EXJADE għandu jintuża b’attenzjoni f’dawn il-pazjenti. Fil-pazjenti kollha il-funzjoni tal-fwied għandha tkun monitorata qabel ma tingħata l-kura, kull ġimagħtejn waqt l-ewwel xahar u kull xahar minn hemm ’il quddiem (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-granijiet għandhom jingħataw billi d-doża sħiħa tinxtered fuq ikel artab, eż. jogurt jew zalza tat-tuffieħ (puré tat-tuffieħ). Id-doża għandha tittieħed immedjatament u kompletament, u m’għandhiex tinħażen għall-użu aktar tard.

L-ikel artab li fih il-granijiet għandu jittieħed fuq stonku vojt jew flimkien ma’ ikla ħafifa darba kuljum, preferibbilment fl-istess ħin kull jum (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis‑sezzjoni 6.1.

Użu ma’ terapiji ta’ kelaturi tal-ħadid oħrajn għax is-sigurtà ta’ dawn il-kombinazzjonijiet ma ġietx stabilita (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti li jkollhom tneħħija tal-kreatinina stmata <60 ml/min.

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Funzjoni tal-kliewi

Deferasirox ġie studjat biss f’pazjenti li għandhom linja bażi tal-kreatinina fis-serum li taqa’ skont il-medda normali tal-età adattata.

Waqt studji kliniċi, żidiet fil-kreatinina tas-serum ta’ >33% f’ ≥2 darbiet wara xulxin, kultant ’il fuq mill-limitu ta’ fuq tal-medda normali, seħħew f’madwar 36% tal-pazjenti. Dawn kienu marbuta mad-doża. Madwar żewġ terzi tal-pazjenti li wrew żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum, reġgħu waqgħu taħt il-livell ta’ 33% mingħajr tibdil fid-doża. Fit-terz l-ieħor, iż-żieda tal-kreatinina fis-serum mhux dejjem inbidlet meta kienet imnaqqsa d-doża jew twaqqfet id-doża. F’xi każijiet, kienu osservati biss stabbilizzazzjoni tal-valuri tal-kreatinina tas-serum wara li tnaqqset id-doża. Każijiet ta’ insuffiċjenza tal-kliewi akuta kienu rrappurtati wara t-tqegħid fis-suq ta’ deferasirox (ara sezzjoni 4.8). F’xi każijiet ta’ wara t-tqegħid fis-suq, funzjoni tal-kliewi li marret għall-agħar wasslet għal insuffiċjenza tal-kliewi li kienet teħtieġ dijalisi temporanja jew permanenti.

Għadhom mhux magħrufa l-kawżi taż-żidiet tal-kreatinina fis-serum. Għaldaqstant, għandha tingħata attenzjoni partikulari għall-monitoraġġ tal-kreatinina fis-serum f’pazjenti li jkunu qed jirċievu fl-istess ħin prodotti mediċinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi, u f’pazjenti li qed jirċievu dożi għoljin ta’ deferasirox u/jew rati baxxi ta’ trasfużjoni (<7 ml/kg/xahar ta’ ċelloli ħomor ippakkjati jew <2 unitajiet/xahar għal adult). Filwaqt li fi studji kliniċi ma kienu osservati l-ebda żidiet fil-każijiet avversi fil-kliewi wara żidiet fid-doża ta’ EXJADE pilloli li jinxterdu għal dożi ogħla minn 30 mg/kg, żieda fir-riskju ta’ każijiet avversi fil-kliewi b’dożi ta’ granijiet minn 21 mg/kg ma tistax tiġi eskluża.

Huwa rakkomandat li l-kreatinina fis-serum tiġi stmata b’duplikat qabel ma tinbeda t-terapija. **Kreatinina fis-serum, tneħħija tal-kreatinina** (stmat bil-formula Cockcroft-Gault jew MDRD f’adulti u bil-formula Schwartz fit-tfal) u/jew livelli ta' *cystatin C* fil-plasma **għandhom ikunu monitorati qabel it-terapija, kull ġimgħa fl-ewwel xahar wara li tibda jew tinbidel it-terapija b’EXJADE (inkluż il-bidla fil-formulazzjoni), u kull xahar minn hemm ’il quddiem.** Pazjenti li jkollhom minn qabel kundizzjonijiet tal-kliewi u pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi jista’ jkollhom riskju akbar ta’ kumplikazzjonijiet. Għandha ssir attenzjoni sabiex tinżamm l-idratazzjoni f’pazjenti li jiżviluppaw dijarea jew rimettar.

Kien hemm rapport li saru wara li l-prodott ħareġ fis-suq dwar aċidożi metabolika li seħħet matul it-trattament b’deferasirox. Il-biċċa l-kbira ta’ dawn il-pazjenti kellhom insuffiċjenza renali, tubulopatija renali (is-sindrome Fanconi) jew dijarea, jew kundizzjonijiet fejn l-iżbilanċ bejn l-aċdu u l-bażi hi kumplikazzjoni magħrufa. Il-bilanċ bejn l-aċdu u l-bażi għandhom ikunu mmonitorati kif indikat klinikament f’dawn il-popolazzjonijiet. Wieħed għandu jikkunsidra li jwaqqaf it-terapija b’EXJADE f’dawk il-pazjenti li jiżviluppaw aċidożi metabolika.

Kienu rrappurtati każijiet ta’ forom gravi ta’ tubulopatija renali wara t-tqegħid fis-suq (bħalma hi s-sindrome Fanconi) u l-insuffiċjenza renali b’rabta mat-tibdiliet fil-konoxxenza f’kuntest ta’ enċefalopatija iperammonemika f’pazjenti ttrattati b’deferasirox, l-aktar fit-tfal. Huwa rrakkomandat li titqies l-enċefalopatija iperammonemika u li jitkejlu l-livelli ta’ ammonja f’pazjenti li żviluppaw tibdiliet mingħajr spjegazzjoni fil-qagħda mentali waqt li qed tingħata t-terapija b’EXJADE.

**Tabella 4 Aġġustament tad-doża u twaqqif tat-trattament minħabba monitoraġġ tal-kliewi**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Kreatinina tas-serum** |  | **Tneħħija tal-kreatinina** |
| **Qabel it-tnedija tat-terapija** | Darbtejn (2x) | u | Darba (1x) |
| **Kontraindikat** |  |  | **<60 ml/min** |
| **Monitoraġġ** |  |  |  |
| * L-ewwel xahar wara t-tnedija tat-terapija jew tibdil fid-doża (inkluż il-bidla fil-formulazzjoni) | Kull ġimgħa | u | Kull ġimgħa |
| * Wara | Kull xahar | u | Kull xahar |
| **Tnaqqis tad-doża ta’ kuljum b’7 mg/kg/jum** (formulazzjoni tal-granijiet),  *jekk il-parametri li jsegwu tal-kliewi jiġu osservati f’****żewġ*** *visti konsekuttivi u ma jistgħux ikunu attribwiti għal kawżi oħrajn* | | | |
| Pazjenti adulti | >33% ogħla mill-medja ta’ qabel it-trattament | u | Żjieda ta’ <LLN\* (<90 ml/min) |
| Pazjenti pedjatriċi | > xieraq skont l-età ULN\*\* | u/jew | Tnaqqis ta’ <LLN\* (<90 ml/min) |
| **Wara li titnaqqas id-doża, waqqaf it-trattament, jekk** | | | |
| Pazjenti adulti u pedjatriċi | Il-bqija >33% ogħla mill-medja ta’ qabel it-trattament | u/jew | Tnaqqis <LLN\* (<90 ml/min) |
| \*LLN: l-inqas limitu tal-firxa normali  \*\*ULN: l-ogħla limitu tal-firxa normali | | | |

It-trattament jista’ jerġa’ jibda skont iċ-ċirkustanzi kliniċi tal-individwu.

It-tnaqqis jew it-twaqqif tad-doża jista’ wkoll jitqies jekk iseħħu anormalitajiet fil-livelli tal-markaturi tal-funzjoni tabulari tal-kliewi u/jew kif indikat klinikament:

• Proteina fl-awrina (it-test għandu jsir qabel it-terapija u wara kull xahar)

• Zokkor fl-awrina ta’ pazjenti mhux dijabetiċi u livelli baxxi ta’ potassium, phosphate, magnesium jew urate fis-serum, fosfat fl-awrina, amino aċidi fl-awrina (immonitorja kif meħtieġ).

Tubulopatija tal-kliewi kienet irrappurtata l-aktar fi tfal u adolexxenti bit-talessimja beta kkurati b’EXJADE.

Il-pazjent għandu jkun referut għand speċjalistà tal-kliewi, u aktar investigazzjonijiet speċjalizzati (bħal bijopsi tal-kliewi) jistgħu jiġu kkunsidrati jekk iseħħu dawn li ġejjin minkejja tnaqqis fid-doża jew twaqqif:

• Il-kreatinina fis-serum tibqa’ għolja u

• Ikun hemm ukoll xi markaturieħor tal-funzjoni tal-kliewi li b'mod persistenti ma jkunx f’livell normali (eż. proteina fl-awrina, Sindrome Fanconi).

Funzjoni epatika

Żidiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied dehru f’pazjenti li kienu qed jieħdu deferasirox. Ġew irrappurtati każijiet ta’ insuffiċjenza epatika wara t-tqegħid fis-suq, li wħud minnhom kienu fatali. Jistgħu jseħħu forom gravi b’rabta ma’ tibdiliet fil-konoxxenza fil-kuntest ta’ enċefalopatija iperammonemika f’pazjenti ttrattati b’deferasirox, b’mod partikulari fit-tfal. Huwa rrakkomandat li titqies l-enċefalopatija iperammonemika u li jitkejlu l-livelli ta’ ammonja f’pazjenti li żviluppaw tibdiliet mingħajr spjegazzjoni fil-qagħda mentali waqt li qed tingħata t-terapija b’Exjade. Wieħed għandu joqgħod attent sabiex tinżamm idratazzjoni xierqa fil-pazjenti li jesperjenzaw episodji ta’ volum ta’ deplezzjoni (bħalma huma d-dijarrea u r-rimettar), b’mod partikulari fit-tfal b’mard gravi. Ħafna mir-rapporti ta’ insuffiċjenza epatika kienu jinvolvu pazjenti b’komorbiditajiet sinifikanti inklużi kundizzjonijiet kroniċi tal-fwied eżistenti minn qabel (inklużi ċirrożi u epatite Ċ) u insuffiċjenza ta’ diversi organi. Ir-rwol ta’ deferasirox bħala fattur li kkontribwixxa jew aggrava ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4.8).

Huwa rakkomandat li livelli ta’ transaminases, bilirubin u alkaline phosphatase fis-serum jiġu ċċekkjati qabel tinbeda l-kura, kull ġimagħtejn waqt l-ewwel xahar u kull xahar minn hemm ’il quddiem. Jekk ikun hemm żieda persistenti u progressiva fil-livelli ta’ transaminase fis-serum li ma tistax tiġi attribwita għal kawżi oħra, EXJADE għandu jitwaqqaf. Meta tkun ġiet iċċarata l-kawża li wasslet biex it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied ma jiġux normali jew wara li jaqaw lura f’livelli normali, jista’ jkun ikkunsidrat li terġa’ tinbeda l-kura b’kawtela b’doża aktar baxxa, segwita b’żieda gradwali tad-doża.

EXJADE mhuwiex rakkomandat f’pazjenti li jsofru b’indeboliment epatiku serju (Child-Pugh Klassi C) (ara sezzjoni 5.2).

**Tabella 5 Sommarju ta’ rakkomandazzjonijiet ta’ monitoraġġ tas-sigurtà**

|  |  |
| --- | --- |
| **Test** | **Frekwenza** |
| Kreatinina fis-serum | Duplikati qabel it-terapija.  Kull ġimgħa waqt l-ewwel xahar ta’ terapija jew wara tibdil fid-doża (inkluż il-bidla fil-formulazzjoni).  Kull xahar minn hemm ’il quddiem. |
| Tneħħija tal-kreatinina u/jew cystatin C fil-plażma | Qabel it-terapija.  Kull ġimgħa matul l-ewwel xahar ta’ terapija jew wara li titbiddel id-doża (inkluż il-bidla fil-formulazzjoni).  Wara, kull xahar. |
| Proteinurja | Qabel it-terapija.  Wara, kull xahar. |
| Markaturi oħra tal-funzjoni tat-tubuli renali (bħal zokkor fl-awrina f’pazjenti mhux dijabetiċi u livelli baxxi ta’ potassium, phosphate, magnesium jew urate fis-serum, fosfaturja, aminoaċidurja) | Skont il-ħtieġa. |
| Transaminases, bilirubin, alkaline phosphatase fis-serum | Qabel it-terapija.  Kull ġimagħtejn waqt l-ewwel xahar ta’ terapija.  Kull xahar minn hemm ’il quddiem. |
| Ittestjar tas-smigħ u tal-vista | Qabel it-terapija.  Kull sena minn hemm ’il quddiem. |
| Piż tal-ġisem, tul u żvilupp sesswali | Qabel it-terapija.  Kull sena f’pazjenti pedjatriċi. |

F’pazjenti li m’għandhomx prospett ta’ ħajja twila (eż. sindromi majelodisplastiċi b’riskju għoli), speċjalment fejn komorbiditajiet jistgħu jżidu r-riskju ta’ każijiet avversi, il-benefiċċju ta’ EXJADE jista’ jkun limitat u jista’ jkun inferjuri għar-riskji. B’konsegwenza ta’ dan, kura b’EXJADE mhijiex irrakkomandata f’dawn il-pazjenti.

Għandha tintuża l-kawtela f’pazjenti anzjani minħabba frekwenza ogħla ta’ reazzjonijiet avversi (b’mod partikulari, dijarea).

Mhemmx biżżejjed informazzjoni dwar tfal b’talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni (ara sezzjoni 5.1). Bħala konsegwenza, it-terapija b’EXJADE għandha tkun evalwata mill-qrib sabiex jingħarfu r-reazzjonijiet avversi u jkun hemm tagħbija ta’ ħadid fil-popolazzjoni pedjatrika. Barra minn hekk, qabel ma jkunu ttrattati tfal li għandhom tagħbija eċċessiva ta’ ħadid b’talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni b’EXJADE, it-tabib għandu jkun konxju li l-konsegwenzi ta’ espożizzjoni fit-tul f’pazjenti bħal dawn bħalissa mhumiex magħrufa.

Disturbi gastrointestinali

Ulċerazzjoni tal-parti ta’ fuq tas-sistema gastrointestinali u fsada kienu rrapurtati f’pazjenti, inklużi tfal u adoloxxenti, li kienu qed jirċievu deferasirox. Għadd ta’ ulċeri dehru f’xi pazjenti (ara sezzjoni 4.8). Kien hemm rapporti ta’ ulċeri kkumplikati b’perforazzjoni diġestiva. Ukoll, kien hemm rapporti ta’ emorraġiji gastrointestinali fatali, speċjalment f’pazjenti anzjani li kellhom tumuri ematoloġiċi malinni u/jew għadd baxx ta’ plejtlits. Tobba u pazjenti għandhom joqogħdu attenti għal sinjali u sintomi ta’ ulċerazzjoni gastrointestinali u fsada waqt terapija b’EXJADE. F’każ ta’ ulċerazzjoni gastrointestinali jew fsada, EXJADE għandu jitwaqqaf u għandhom jinbdew minnufih evalwazzjoni u kura addizzjonali. Għandha tingħata kawtela f’pazjenti li jkunu qegħdin jieħdu EXJADE flimkien ma’ sustanzi oħrajn li għandhom potenzjal ulċeroġeniku magħruf, bħal NSAIDs, kortikosterojdi, jew bisfosfonati orali, f’pazjenti li qegħdin jirċievu antikoagulanti u f’pazjenti b’għadd ta’ plejtlits anqas minn 50 000/mm3 (50 x 109/l) (ara sezzjoni 4.5).

Disturbi fil-ġilda

Jistgħu jidhru raxxijiet tal-ġilda waqt kura b’EXJADE. F’ħafna każijiet, ir-raxxijiet imorru waħidhom. Meta jkollha titwaqqaf il-kura, din tista’ terġa’ tinbeda wara li jkun għadda r-raxx, b’doża aktar baxxa, segwita b’żieda gradwali tad-doża. F’każijiet serji, għal perijodu qasir, il-kura tista’ terġa’ tinbeda flimkien ma’ sterojdi li jittieħdu mill-ħalq. Reazzjonijiet avversi qawwija fil-ġilda (SCARs) li jinkludu s-Sindrome ta’ Stevens-Johnson (SJS), nekrolisi tossika tal-epidermide (TEN) u reazzjoni mill-mediċina b’eosinofilija u sintomi sistemiċi (DRESS), li jistgħu jkunu ta’ periklu għall-ħajja jew fatali, kienu rrappurtati. Jekk tkun issusspettata kwalunkwe SCAR, EXJADE għandu jitwaqqaf immedjatament u m’għandux jinbeda mill-ġdid. Meta jiġu ordnati l-mediċina, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar is-sinjali u s-sintomi ta’ reazzjonijiet qawwija fil-ġilda, u jiġu mmonitorjati mill-qrib.

Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva

Każijiet ta’sensittività eċċessiva serja (bħal anafilassi u anġjoedima) kienu rrappurtati f’pazjenti li kienu qed jirċievu deferasirox, bil-bidu tar-reazzjoni sseħħ fil-maġġoranza tal-każijiet fi żmien l-ewwel xahar ta’ kura (ara sezzjoni 4.8). Jekk iseħħu dawn ir-reazzjonijiet, EXJADE għandu jitwaqqaf u għandhom jinbdew l-interventi mediċi xierqa. Deferasirox m’għandux jiġi introdott mill-ġdid f’pazjenti li esperjenzaw reazzjoni ta’ sensittività eċċessiva minħabba r-riskju ta’ xokk anafilattiku (ara sezzjoni 4.3).

Vista u smigħ

Kien hemm rapporti ta’ disturbi fis-smigħ (nuqqas ta’ smigħ) u fl-għajnejn (opaċità tal-lenti) (ara sezzjoni 4.8). Testijiet tas-smigħ u tal-għajnejn (inkluż fundoskopija) huma rakkomandati qabel tinbeda t-terapija u b’intervalli regolari minn hemm ’il quddiem (kull 12-il xahar). Jekk jidhru disturbi waqt il-kura, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jew twaqqif tal-kura.

Disturbi fid-demm

Wara t-tqegħid fis-suq kien hemm rapporti ta’ lewkopenija, tromboċitopenija jew panċitopenija (jew aggravament ta’ dawn iċ-ċitopeniji) u ta’ anemija aggravata f’pazjenti kkurati b’deferasirox. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti diġà kellhom disturbi ematoloġiċi eżistenti li kienu assoċjati b’mod frekwenti ma’ insuffiċjenza tal-mudullun tal-għadam. Madankollu, ma jistax jiġi eskluż rwol kontributorju jew aggravanti. Twaqqif tal-kura għandu jiġi kkunsidrat f’pazjenti li jiżviluppaw ċitopenija mingħajr raġuni.

Kunsiderazzjonijiet oħra

Monitoraġġ kull xahar tal-ferritin fis-serum huwa rakkomandat sabiex ikun stmat ir-rispons tal-pazjent għat-terapija u biex tkun evitata kelazzjoni żejda (ara sezzjoni 4.2). Huwa rrakkomandat tnaqqis fid-doża jew monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni tal-kliewi u tal-fwied, u tal-livelli ta’ ferritin fis-serum matul il-perjodi ta’ trattament b’dożi għolijin u meta l-livelli ta’ ferritin fis-serum ikunu qrib tal-medda fil-mira. Jekk il-ferritin fis-serum jaqa’ b’mod konsistenti taħt 500 µg/l (f’tagħbija żejda ta’ ħadid dipendenti fuq trasfużjoni) jew taħt 300 µg/l (f’sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni), għandu jiġi kkunsidrat twaqqif tal-kura.

Ir-riżultati tat-testijiet għall-kreatinina fis-serum, ferritin fis-serum u transaminase fis-serum għandhom jinżammu u jintużaw b’mod regolari sabiex joħorġu t-tendenzi.

F’żewġ studji kliniċi, l-iżvilupp fiżiku u sesswali ta’ pazjenti pedjatriċi kkurati b’deferasirox sa 5 snin ma kienux effettwati (ara sezzjoni 4.8). Madankollu, bħala miżura prekawzjonali ġenerali fl-immaniġġar ta’ pazjenti pedjatriċi li jkollhom tagħbija żejda ta’ ħadid minħabba trasfużjoni, il-piż tal-ġisem, it-tul, u l-iżvilupp sesswali għandhom ikunu monitorati qabel it-terapija u f’intervalli regolari (kull 12-il xahar).

Disfunzjoni kardijaka hija komplikazzjoni magħrufa ta’ tagħbija żejda qawwija tal-ħadid. Il-funzjoni kardijaka għandha tkun monitorata f’pazjenti b’tagħbija żejda qawwija tal-ħadid waqt kura fit-tul b’EXJADE.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull qartas, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Is-sigurtà ta’ deferasirox meta jingħata flimkien ma’ kelaturi tal-ħadid oħrajn ma ġietx stabilita. Għaldaqstant, m’għandux jingħata flimkien ma’ terapiji oħra ta’ kelaturi tal-ħadid (ara sezzjoni 4.3).

Interazzjoni mal-ikel

Ma kien hemm l-ebda bidla klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta’ deferasirox meta EXJADE granijiet ingħataw mal-ikel. Għalkemm ma kien hemm l-ebda effett sinifikanti (żieda fil-firxa tal‑assorbiment AUC bi 18‑19%;l-ebda bidla fis-Cmax) ta’ ikla b’ħafna xaħam fuq il-farmakokinetika ta’ deferasirox, huwa rrakkomandat li l-granijiet ta’ deferasirox jittieħdu jew fuq stonku vojt jew ma’ ikla ħafifa (ara sezzjoni 5.2).

Aġenti li jistgħu jnaqqsu l-espożizzjoni sistemika ta’ EXJADE

Il-metaboliżmu ta’ deferasirox jiddependi fuq l-enzimi UGT. Fi studju b’voluntiera b’saħħithom, l-għotja fl-istess ħin ta’ deferasirox (doża waħda ta’ 30 mg/kg, formulazzjoni ta’ pillola li tinxtered) u l-induttur qawwi ta’ UGT, rifampicin (doża ripetuta ta’ 600 mg/jum) irriżultat fi tnaqqis tal-esponiment għal deferasirox b’44% (90% CI: 37% - 51%). Għalhekk, l-użu ta’ EXJADE flimkien ma’ indutturi qawwija ta’ UGT (eż. rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) jista’ jwassal għal tnaqqis fl-effikaċja ta’ EXJADE. Il-ferritin fis-serum tal-pazjent għandu jkun monitorat waqt u wara li jingħataw iż-żewġ mediċini, u d-doża ta’ EXJADE mibdula jekk ikun hemm bżonn.

Cholestyramine naqqas b’mod qawwi l-espożizzjoni għal deferasirox waqt studju mekkanistiku sabiex jiddetermina l-grad ta’ riċiklaġġ enteroepatiku (ara sezzjoni 5.2).

Interazzjoni ma’ midazolam u aġenti oħrajn metabolizzati b’CYP3A4

Fi studju b’voluntiera b’saħħithom, l-għotja ta’ deferasirox pilloli li jinxterdu flimkien ma’ midazolam (sottostrati tal-prowb għal CYP3A4) ikkawżat tnaqqis fl-esponiment għal midazolam bi 17% (90% CI: 8% - 26%). Fil-qasam kliniku, dan l-effett jista’ jkun aktar qawwi. Għalhekk, minħabba li jista’ jkun hemm tnaqqis fl-effikaċja, għandha ssir attenzjoni meta deferasirox jitħallat ma’ sustanzi li jkunu metabolizzati permezz ta’ CYP3A4 (eż. ciclosporin, simvastatin, sustanzi kontraċettivi ormonali, bepridil, ergotamine).

Interazzjoni ma’ repaglinide u aġenti oħrajn metabolizzati b’CYP2C8

Fi studju b’voluntiera b’saħħithom, l-għoti f’daqqa ta’ deferasirox bħala inibitur moderat ta’ CYP2C8 (30 mg/kg, formulazzjoni ta’ pillola li tinxtered), u repaglinide, substrat ta’ CYP2C8, mogħti bħala doża waħda ta’ 0.5 mg, żied l-AUC u s-Cmax ta’ repaglinide b’madwar 2.3 drabi aktar (90% CI [2.03‑2.63]) u b’1.6 drabi aktar (90% CI [1.42‑1.84]), rispettivament. Minħabba li l-interazzjoni ma ġietx stabbilita b’dożaġġi ogħla minn 0.5 mg għal repaglinide, l-użu f’daqqa ta’ deferasirox u repaglinide għandu jiġi evitat. Jekk it-taħlita tidher li hija meħtieġa, għandu jsir b’attenzjoni monitoraġġ kliniku u taz-zokkor fid-demm (ara sezzjoni 4.4). Mhux eskluż li deferasirox u substrati oħrajn ta’ CYP2C8 bħal paclitaxel ma jaqblux bejniethom.

Interazzjoni m’a theophylline u aġenti oħrajn metabolizzati b’CYP1A2

Fi studju fuq volontiera b’saħħithom, l-użu konkomitanti ta’ deferasirox bħala inibitur ta’ CYP1A2 (dożi ripetuti ta’ 30 mg/kg/kuljum, formulazzjoni ta’ pillola li tinxtered) u s-sustrat CYP1A2 theophylline (doża singola ta’ 120 mg) irriżulta f’żieda ta’ theophylline AUC bi 84% (90% CI:-73% sa 95%). Id-doża singola Cmax ma kinitx affetwata, iżda huwa mistenni li jkun hemm żieda ta’ theophylline Cmax ma’ dożaġġ kroniku. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta’ deferasirox ma’ theopylline mhuwiex irrakkomandat. Jekk deferasirox u theophylline jintużaw fl-istess ħin, għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ tal-konċentrazzjoni ta’ theophylline u għandu jiġi kkunsidrat li titnaqqas id-doża ta’ theophylline. Interazzjoni bejn deferasirox u sustrati oħra ta’ CYP1A2 ma tistax tiġi eskluża. Għal sustanzi li huma primarjament immetabolizzati minn CYP1A2 u li għandhom indiċi terapewtiku strett (eż. clozapine, tizanidine), l-istess rakkomandazzjonijiet bħal dawk ta’ theophylline japplikaw.

Tagħrif ieħor

L-użu ta’ deferasirox flimkien ma’ mediċini ta’ kontra l-aċidu fl-istonku li jkun fihom l-aluminju ma ġiex studjat b’mod formali. Għalkemm l-affinità ta’ deferasirox għall-aluminju hija anqas minn dik għall-ħadid, mhux rakkomandat li tieħu l-granijiet ta’ deferasirox flimkien ma’ mediċini ta’ kontra l-aċidu fl-istonku li jkun fihom l-aluminju.

L-għoti fl-istess ħin ta’ deferasirox ma’ sustanzi li għandhom potenzjal ulċeroġeniku bħal NSAIDs (inkluż acetylsalicylic acid f’dożaġġi għoljin), kortikosterojdi, jew bisfosfonati orali, jista’ jżid ir-riskju ta’ tossiċità gastrointestinali (ara sezzjoni 4.4). L-għoti f’daqqa ta’ deferasirox u antikoagulanti jista’ jżid ukoll ir-riskju ta’ emorraġija gastrointestinali. Monitoraġġ kliniku mill-qrib huwa meħtieġ meta deferasirox jiġi kkombinat ma’ dawn is-sustanzi.

L-għoti flimkien ta’ deferasirox u busulfan wassal għal żieda tal-espożizzjoni ta’ busulfan (AUC), imma l-mekkaniżmu ta’ interazzjoni jibqa’ mhux ċar. Jekk jista’ jkun, għandha ssir evalwazzjoni tal-farmakokinetiċi (AUC, tneħħija) tad-doża ttestjata ta’ busulfan sabiex ikun jista’ jsir aġġustament tad-doża.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

Għal deferasirox m’hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu waqt it-tqala. Studji f’annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva f’dożi li kienu tossiċi għall-omm (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali li jista’ jkun hemm fuq in-nies mhux magħruf.

Bħala prekawzjoni, huwa rakkomandat li EXJADE ma jintużax waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar ħafna.

EXJADE jista’ jnaqqas l-effikaċja ta’ kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.5). Nisa li jistgħu joħorġu tqal huma mħeġġa sabiex jużaw metodi kontraċettivi addizzjonali jew oħrajn mhux ormonali meta qed jużaw EXJADE.

Treddigħ

Studji fuq bhejjem urew li deferasirox ħareġ malajr u b’mod estensiv mal-ħalib tal-omm. Ma deherx li kien hemm effetti fuq il-wild. Mhux magħruf jekk deferasirox joħroġx fil-ħalib tal-mara. Mhux rakkomandat li tredda’ waqt li tieħu EXJADE.

Fertilità

M’hemmx tagħrif dwar il-fertilità fil-bniedem. Fil-bhejjem ma kienx hemm effetti avversi fuq il-fertilità tal-bhejjem maskili jew femminili (ara sezzjoni 5.3).

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

EXJADE ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Pazjenti li jħossu xi reazzjonijiet avversi mhux komuni ta’ sturdament għandhom joqgħodu attenti meta jkunu qed isuqu jew iħaddmu magni (ara sezzjoni 4.8).

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil ta’ sigurtà

L-aktar reazzjonijiet frekwenti li kienu rappurtati waqt kura kronika fi studji kliniċi mwettqa b’deferasirox pilloli li jinxterdu f’pazjenti adulti u pedjatriċi jinkludu disturbi gastrointestinali (l-aktar tqalligħ, rimettar, dijarea jew uġigħ addominali) u raxx tal-ġilda. Dijarea tiġi rappurtata aktar ta’ spiss f’pazjenti pedjatriċi ta’ etajiet bejn 2 u 5 snin u f’anzjani. Dawn ir-reazzjonijiet huma marbuta mad-doża, l-aktar ħfief jew moderati, u ġeneralment jgħaddu waħidhom u jmorru għal kollox anki jekk titkompla l-kura.

Waqt studji kliniċi, żidiet fil-kreatinina tas-serum dipendenti mid-doża, seħħew f’madwar 36% tal-pazjenti, minkejja li ħafna minnhom baqgħu fil-limiti tan-normalità. Kien osservat tnaqqis fit-tneħħija medja tal-kreatinina kemm f’pazjenti pedjatriċi u f’dawk adulti b’beta-talessimja b’trasfużjoni b’tagħbija żejda ta’ ħadid matul l-ewwel sena ta’ trattament, imma hemm evidenza li dan ma jkomplix jiżdied aktar fis-snin ta’ trattament li jsegwu. Kienu rrappurtati żidiet fit-transaminasi tal-fwied. Hu rrakkommandat skedi ta’ monitoraġġ għas-sigurtà tal-parametri tal-kliewi u l-fwied. Mhux rari li jkun hemm disturbi fis-smigħ (tnaqqis fis-smigħ) u okulari (tiċpir tal-lenti), u hu rrakkomandat ukoll li jsiru eżamijiet kull sena (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi qawwija fil-ġilda (SCARs), inklużi s-sindrome ta’ Stevens-Johnson (SJS), nekrolisi tossika tal-epidermide (TEN) u reazzjoni mill-mediċina b’eosinofilija u sintomi sistemiċi (DRESS) kienu rrapportati bl-użu ta’ EXJADE (ara sezzjoni 4.4).

Tabella b’lista ta’ reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi huma kklassifikati hawn taħt skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1 000 sa <1/100); rari (≥1/10 000 sa <1/1 000); rari ħafna (<1/10 000); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F’kull sezzjoni ta’ frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

**Tabella 6**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika** | | |
|  | Mhux magħruf: | Panċitopenija1, tromboċitopenija1, anemija aggravata1, newtropenija1 |
| **Disturbi fis-sistema immunitarja** | | |
|  | Mhux magħruf: | Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva (inkluż reazzjonijiet anafilattiċi u anġjoedima) |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** | | |
|  | Mhux magħruf: | Aċidożi metabolika1 |
| **Disturbi psikjatriċi** | | |
|  | Mhux komuni: | Ansjetà, disturbi fl-irqad |
| **Disturbi fis-sistema nervuża** | | |
|  | Komuni: | Uġigħ ta’ ras |
|  | Mhux komuni: | Sturdament |
| **Disturbi fl-għajnejn** | | |
|  | Mhux komuni: | Katarretti, makulopatija |
|  | Rari: | Newrite ottika |
| **Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika** | | |
|  | Mhux komuni: | Truxija |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** | | |
|  | Mhux komuni: | Uġigħ fil-larinġi |
| **Disturbi gastro-intestinali** | | |
|  | Komuni: | Dijarea, stitikezza, rimettar, tqalligħ, uġigħ addominali, nefħa addominali, dispepsja |
|  | Mhux komuni: | Emorraġija gastrointestinali, ulċera fl-istonku (inklużi ħafna ulċeri), ulċera fid-duwodenu, gastrite |
|  | Rari: | Esofaġite |
|  | Mhux magħruf: | Perforazzjoni gastrointestinali1, pankreatite akuta1 |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** | | |
|  | Komuni: | Żieda fit-transaminases |
|  | Mhux komuni: | Epatite, kolelitijażi |
|  | Mhux magħruf: | Insuffiċjenza epatika1, 2 |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda** | | |
|  | Komuni: | Raxx, ħakk |
|  | Mhux komuni: | Tibdil fil-lewn tal-ġilda |
|  | Rari: | Reazzjoni mill-mediċina b’eosinofilija u sintomi sistemiċi (DRESS) |
|  | Mhux magħruf: | Sindrome ta’ Stevens-Johnson1, vaskulite kkawżata minn sensittività eċċessiva1, urtikarja1, eritema multiforme1, alopeċja1, nekrolisi tossika tal-epidermide (TEN)1 |
| **Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja** | | |
|  | Komuni ħafna: | Żieda tal-kreatinina fid-demm |
|  | Komuni: | Proteina fl-awrina |
|  | Mhux komuni: | Disturbi tal-kanali tal-kliewi2 (sindrome Fanconi akkwistat), zokkor fl-awrina |
|  | Mhux magħruf: | Insuffiċjenza tal-kliewi akuta1, 2, nefropatija tubulointerstizjali1, nefrolitijażi1, nekrożi tubulari renali1 |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata** | | |
|  | Mhux komuni: | Deni, edema, għeja |

1 Reazzjonijiet avversi rrappurtati wara t-tqegħid fis-suq. Dawn jiġu minn rapporti spontanji li għalihom mhux dejjem ikun possibli li tiġi stabbilita l-frekwenza jew ir-relazzjoni mal-kawża għall-esponiment mal-prodott mediċinali.

2 Kienu rrappurtati forom gravi b’rabta ma’ tibdiliet fil-konoxxenza fil-kuntest ta’ enċefalopatija iperammonemika.

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

Kalkli u disturbi tal-marrara marbuta magħhom kienu rrappurtati f’madwar 2% tal-pazjenti. Żidiet f’transaminase tal-fwied kienu rrappurtati bħala reazzjoni avversa għall-mediċina f’2% tal-pazjenti. Żidiet ta' transaminase tal-fwied akbar minn 10 darbiet il-limitu ta’ fuq tal-medda normali, li jindika li hemm epatite, ma kienux komuni (0.3%). Waqt l-esperjenza ta’ wara t-tqegħid fis-suq, insuffiċjenza epatika, li kultant wasslet għall-mewt, kienet irrappurtata b’deferasirox (ara sezzjoni 4.4). Kien hemm rapport li saru wara li l-prodott ħareġ fis-suq dwar aċidożi metabolika. Il-biċċa l-kbira ta’ dawn il-pazjenti kellhom insuffiċjenza renali, tubulopatija renali (is-sindrome Fanconi) jew dijarea, jew kundizzjonijiet fejn l-iżbilanċ bejn l-aċdu u l-bażi hi kumplikazzjoni magħrufa (ara sezzjoni 4.4). Kienu osservati każijiet ta’ pankreatite akuta serja mingħajr kondizzjonijiet sottostanti dokumentati fil-marrara. Bħal ma jiġri b’kelaturi tal-ħadid oħrajn, telf tas-smigħ ta’ frekwenzi għoljin u opaċità tal-lenti (katarretti bikrija) kienu osservati f’okkażjonijiet mhux komuni f’pazjenti kkurati b’deferasirox (ara sezzjoni 4.4).

Tneħħija tal-kreatinina f’trasfużjoni b’tagħbija żejda ta’ ħadid

F’meta-analiżi retrospettiva ta’ 2 102 adulti u pazjenti pedjatriċi b’beta-talessimja b’trasfużjoni b’tagħbija żejda ta’ ħadid ittrattati b’deferasirox pilloli li jinxterdu f’żewġ studji randomizzati u f’erba’ studji *open label* li damu għaddejjin sa ħames snin, tnaqqis ta’ 13.2% fil-medja li biha titneħħa l-kreatinina f’pazjenti adulti (95% CI: ‑14.4% sa ‑12.1%; n=935) u 9.9% (95% CI: ‑11.1% sa ‑8.6%; n=1 142) f’pazjenti pedjatriċi osservati matul l-ewwel sena mit-trattament. F’250 pazjent li kienu segwiti għal ħames snin, ma kienx hemm aktar tnaqqis fil-medja tal-livelli tat-tneħħija tal-kreatinina.

Studju kliniku f’pazjenti b’sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni

Fi studju klinku ta’ sena fost pazjenti b’sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni u b’tagħbija ta' ħadid (pilloli li jinxterdu b’doża ta’ 10 mg/kg/kuljum), l-aktar episodji avversi b’rabta mal-mediċina studjata kienu d-dijarrea (9.1%), raxx (9.1%) u dardir (7.3%). Kienu rrappurtati valuri mhux normali ta’ kreatinina tas-serum u ta’ tneħħija tal-kreatinina f’5.5% u 1.8%, rispettivament, tal-pazjenti. Kienu rrappurtati żidiet fit-transaminases tal-fwied darbtejn aktar mil-linja bażi u ħames darbiet aktar mill-ogħla limitu ta’ x’inhu normali fost 1.8% tal-pazjenti.

*Popolazzjoni pedjatrika*

F’żewġ studji kliniċi, l-iżvilupp fiżiku u sesswali ta’ pazjenti pedjatriċi kkurati b’deferasirox sa 5 snin ma kenux affettwati (ara sezzjoni 4.4).

Dijarea tiġi rrappurtata aktar ta’ spiss f’pazjenti pedjatriċi li għandhom bejn 2 u 5 snin milli f’pazjenti akbar fl-età.

Tubulopatija tal-kliewi kienet irrappurtata l-biċċa l-kbira fi tfal u adoloxxenti b’talassemija beta kkurati b’deferasirox. Fir-rapporti ta’ wara t-tqegħid fis-suq, seħħ proporzjon għoli ta’ każijiet ta’ aċidożi metabolika fit-tfal fil-kuntest tas-sindrome Fanconi.

Kienet irrappurtata pankreatite akuta, speċjalment fi tfal u adolexxenti.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Doża eċċessiva**

Sinjali bikrija ta’ doża eċċessiva huma effetti diġestivi bħalma huma uġigħ fl-addome, dijarea, dardir u rimettar. Kienu rrappurtati disturbi epatiċi u renali, fosthom każijiet ta’ żieda tal-enzimi u kreatinina fil-fwied hekk kif il-pazjenti bdew jirkupraw wara li twaqqaf it-trattament. Doża waħda ta’ 90 mg/kg mogħtija bi żball wasslet għas-sindrome ta’ Fanconi li ssolviet wara t-trattament.

M’hemmx antidotu speċifiku għal deferasirox. Jistgħu jkunu indikati proċeduri standard kif ukoll trattament sintomatiku biex tkun amministrata d-doża eċċessiva, kif jixraq medikament.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti tal-kelatur tal-ħadid, Kodiċi ATC: V03AC03

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Deferasirox huwa kelatur attiv meta jittieħed mill-ħalq li huwa selettiv ħafna għall-ħadid (III). Huwa ligand tridentat li jeħel mal-molekula tal-ħadid b’affinità għolja f’proporzjon ta’ 2:1. Deferasirox jinkuraġġixxi l-eskrezzjoni tal-ħadid, l-aktar mal-ippurgar. Deferasirox għandu affinità baxxa għaż-żingu u r-ram, u ma jikkawżax livelli baxxi kostanti ta’ dawn il-metalli fis-serum.

Effetti farmakodinamiċi

Fi studju dwar il-metaboliżmu tal-bilanċ tal-ħadid f’pazjenti talassemiċi adulti li għandhom tagħbija żejda tal-ħadid, deferasirox bdożi ta’ 10, 20 u 40 mg/kg (formulazzjoni ta’ pillola li tinxtered) kuljum (formulazzjoni ta’ pillola li tinxtered) wasslu għal medja ta’ eskrezzjoni netta ta’ 0.119, 0.329 u 0.445 mg/Fe/kg piż tal-ġisem kuljum, rispettivament.

Effikaċja klinika u sigurtà

Twettqu studji dwar l-effikaċja klinika b’EXJADE pilloli li jinxterdu (imsemmijin bħala ‘deferasirox’ hawn taħt). Imqabbla mal-formulazzjoni tal-pillola deferasirox li tinxtered, id-doża tal-granuli deferasirox hija 34% anqas mid-doża tal-pilloli deferasirox li jixnterdu, imdawra għall-eqreb pillola sħiħa (ara sezzjoni 5.2).

Saru investigazzjonijiet dwar deferasirox f’411 pazjenti adulti (16-il sena) u 292 pazjent pedjatriku (minn 2 sa <16-il sena) b’tagħbija żejda kronika tal-ħadid minħabba trasfużjonijiet tad-demm. 52 tal-pazjenti pedjatriċi kellhom bejn 2 u 5 snin. Il-kundizzjonijiet li kienu jinħtieġu trasfużjonijiet kienu jinkludu beta-talessimja, mard tas-*sickle cell* u mard ieħor konġenitu u anemiji akkwiżiti (sindromi majlodisplastiċi [MDS], sindrome ta’ *Diamond-Blackfan*, anemija aplastika, u anemiji oħrajn rari ħafna).

L-indikaturi tal-ħadid totali fil-ġisem urew tnaqqis meta pazjenti adulti u pedjatriċi li jsofru minn beta-talessimja u li kellhom trasfużjonijiet frekwenti ngħataw kura b’deferasirox formulazzjoni ta’ pillola li tinxtered b’dożi ta’ 20 u 30 mg/kg kuljum għal sena; il-konċentrazzjoni tal-ħadid fil-fwied tnaqqset b’medja ta’ madwar ‑0.4 u ‑8.9 mg Fe/g fwied (piż niexef tal-bijopsija (dw)) rispettivament, u l-ferritin fis-serum tnaqqas b’medja ta’ madwar ‑36 u ‑926 µg/l rispettivament. B’dawn l-istess dożi, il-proporzjon tal-ħadid eskretat: ħadid li ttieħed kien 1.02 (li juri li kien hemm bilanċ nett tal-ħadid) u 1.67 (li juri li kien hemm tneħħija netta tal-ħadid), rispettivament. Deferasirox wassal għal reazzjonijiet simili f’pazjenti li kellhom tagħbija żejda ta’ ħadid b'anemiji oħrajn. Pazjenti li kienu qed jirċievu trasfużjonijiet mhux frekwenti jew trasfużjonijiet ta’ tibdil tad-demm u li ngħataw dożi ta’ 10 mg/kg (formulazzjoni ta’ pillola li tinxtered) kuljum għal sena, żammew il-livelli ta’ ħadid fil-fwied u ta’ ferritin fis-serum u wasslu għal bilanċ nett tal-ħadid. Meta l-livelli ta’ ferritin fis-serum kienu mkejla b’monitoraġġ kull xahar, dawn kienu jirriflettu tibdil fil-konċentrazzjoni tal-ħadid fil-fwied. Dan jindika li t-tendenzi tal-ferritin fis-serum jistgħu jintużaw sabiex ikun monitorat ir-rispons għat-terapija. Tagħrif kliniku limitat (29 pazjent b’funzjoni kardijaka normali mal-linja bażika) bl-użu ta’ MRI jindika li kura b’deferasirox 10‑30 mg/kg/jum (formulazzjoni ta’ pillola li tinxtered) għal sena tista’ tnaqqas ukoll il-livelli tal-ħadid fil-qalb (medja, MRI T2\* żieda minn 18.3 għal 23.0 millisekondi).

L-analiżi prinċipali tal-istudju kumparattiv pivitali f’586 pazjent li jsofru minn beta-talessimja u tagħbija żejda tal-ħadid mit-trasfużjoni ma wrietx li deferasirox pilloli li jinxterdu ma kienx inferjuri għal deferoxamine fl-analiżi tal-popolazzjoni totali tal-pazjenti. Minn analiżi li saret wara dan l-istudju deher li, fis-sottogrupp tal-pazjenti li kellhom konċentrazzjoni tal-ħadid fil-fwied 7 mg Fe/g piż niexef ikkurati b’deferasirox pilloli li jinxterdu (20 u 30 mg/kg) jew deferoxamine (35 sa 50 mg/kg), il-kriterji li juru li ma kienx inferjuri intlaħqu. Madankollu, f’pazjenti li kellhom konċentrazzjoni tal-ħadid fil-fwied <7mg Fe/g piż niexef ikkurati b’deferasirox pilloli li jinxterdu (5 u 10 mg/kg) jew deferoxamine (20 sa 35 mg/kg), ma ġiex stabbilit jekk ma kienx inferjuri minħabba żbilanċ fid-dużaġġi taż-żewġ kelaturi. Dan l-iżbilanċ seħħ minħabba li l-pazjenti li kienu fuq deferoxamine tħallew fuq id-doża ta’ qabel ma beda l-istudju anki jekk kienet ogħla minn dik speċifikata fil-protokoll. Sitta u ħamsin pazjent taħt is-6 snin ħadu sehem f’dan l-istudju pivitali, 28 minnhom ingħataw deferasirox pilloli li jinxterdu.

Minn studji ta’ qabel l-użu kliniku u studji kliniċi deher li deferasirox pilloli li jinxterdu jista’ jkun attiv daqs deferoxamine meta jintuża f’proporzjon ta’ doża ta’ 2:1 (i.e. doża ta’ deferasirox pilloli li jinxterdu li tiġi numerikament nofs dik tad-doża ta’ deferoxamine). Għal deferasirox granijiet, jista’ jiġi kkunsidrat proporzjon tad-doża ta’ 3:1 (jiġifieri. doża ta’ deferasirox granijiet li hija numerikament terz tad-doża ta’ deferoxamine). Madankollu, din ir-rakkomandazzjoni ta’ dużaġġ ma kinetx ġiet meqjusa qabel ma bdew l-istudji kliniċi.

Minbarra hekk, f’pazjenti b’konċentrazzjoni tal-ħadid fil-fwied ta’ 7 mg Fe/g piż niexef li kellhom diversi anemiji rari jew marda tas-*sickle cell*, meta ngħataw sa 20 u 30 mg/kg deferasirox pilloli li jinxterdu kien hemm tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-ħadid fil-fwied u tal-ferritin fis-serum li jikkumpara ma’ dak li nkiseb f’pazjenti b’beta-talessimja.

Studju randomizzat ikkontrollat bil-plaċebo twettaq fost 225 pazjent b’MDS (riskju Baxx/Int-1) u bi trasfużjoni b’tagħbija żejda ta’ ħadid. Ir-riżultati ta’ dan l-istudju jissuġġerixxu li deferasirox għandu impatt pożittiv fuq is-sopravivenza ħielsa minn episodji (EFS, endpoint kompost li jinkludi episodji kardijaċi jew epatiċi mhux fatali) u fuq il-livelli ta’ ferritin fis-sermu. Il-profil ta’ sigurtà kien konsistenti ma’ studji mgħoddija fost pazjenti adulti b’MDS.

Fi studju ta’ 5 snin imsejjes fuq l-osservazzjoni li matulu 267 tifel u tifla li kellhom bejn sentejn u <6 snin (mas-sħubija) b’emosiderożi transfużjonali ngħataw deferasirox, ma kienx hemm differenzi importanti klinikimant fis-sigurtà u t-tollerabbiltà ta’ Exjade f’pazjenti pedjatriċi li kellhom bejn sentejn u <6 snin imqabblin mal-popolazzjoni sħiħa adulta u pedjatrika ta’ età akbar, inkluż żidiet tal-kreatinina fis-serum ta’ >33% u li qabżu l-ogħla limitu tan-normal f’≥2 okkażjonijiet konsekuttivi (3.1%), u żieda tal-alanina aminotransferasi (ALT) 5 darbiet akbar mill-ogħla limitu tan-normal (4.3%). Kienu rrappurtati episodji individwali ta’ żieda tal-ALT u tal-aspartat aminotrasferasi f’20.0% u fi 8.3%, rispettivament, mill-145 pazjent li temmew l-istudju.

Fi studju biex jevalwa s-sigurtà ta’ deferasirox f’pilloli miksija b’rita u li jinxterdu, 173 pazjent adulti u pedjatriċi b’talissimja dipendenti fuq trasfużjoni jew sindrome mijelodiplastika kienu ttrattati għal 24 ġimgħa. Kien osservat profil ta’ sigurtà komparabbli għall-pilloli miksija b’rita jew li jinxterdu.

Studju randomizzati open‑label 1:1 twettaq f’224 pazjent pedjatriku minn età ta’ sentejn sa <18-il sena b’anemija dipendenti fuq it-trasfużjoni u żieda fil-livell ta’ ħadid transfużjonali biex jiġu evalwati l-konformità tat-trattament, l-effikaċja u s-sigurtà tal-formulazzjoni ta granijiet ta’ deferasirox mqabbla mal-formulazzjoni tal-pilloli li jinxterdu. Il-maġġoranza tal-pazjenti (142, 63.4%) fl-istudju kellhom talassemija-beta maġġuri, 108 (48.2%) pazjenti qatt ma kienu rċevew terapija ta’ kelazzjoni tal-ħadid (ICT, iron chelation therapy) (età medjana ta’ sentejn, 92.6% minn età ta’ sentejn sa <10 snin) u 116 (51.8%) kienu ttrattati qabel b’ICT (età medjana ta’ 7.5 snin, 71.6% minn età ta’ sentejn sa <10 snin) li minnhom 68.1% kienu rċevew deferasirox qabel. Fl-analiżi primarja mwettqa f’pazjenti li qatt ma ngħataw ICT wara 24 ġimgħa ta’ trattament, ir-rata ta’ konformità kienet 84.26% u 86.84% fil-grupp b’deferasirox pilloli li jinxterdu u fil-grupp b’deferasirox granijiet, rispettivament, b’ebda differenza statistikament differenti. Bl-istess mod, ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fil-bidliet medji mil-linja bażi fil-valuri ta’ ferritin fis-serum (SF) bejn iż-żewġ gruppi ta’ trattament (‑171.52 μg/l [CI ta’ 95%: ‑517.40, 174.36] għall-pilloli li jinxterdu [DT] u 4.84 μg/l [CI ta’ 95%: ‑333.58, 343.27] għall-formulazzjoni tal-granijiet, differenza bejn il-medji [granijiet – DT] 176.36 μg/l [CI ta’ 95%: ‑129.00, 481.72], valur p ta’ żewġ naħat = 0.25). L-istudju kkonkluda li l-konformità u l-effikaċja tat-trattament ma kinux differenti bejn il-gruppi ta’ deferasirox granijiet u deferasirox pilloli li jinxterdu f’punti ta’ żmien differenti (24 u 48 ġimgħa). Il-profil tas-sigurtà kien ġeneralment komparabbli bejn il-formulazzjonijiet tal-granijiet u l-pilloli li jinxterdu.

F’pazjenti b’sindromi ta’ talissimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni u b’tagħbija żejda ta’ ħadid, it-trattament b’deferasirox pilloli li jinxterdu kien evalwat fi studju randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi plaċebo li dam għaddej sena. L-istudju qabbel l-effikaċja taż-żewġ reġimi differenti ta’ deferasirox pillola li tinxtered (dożi inizjali ta’ 5 u 10 mg/kg/kuljum, 55 pazjent f’kull grupp) u l-plaċebo korrispondenti (56 pazjent). L-istudju inkluda 145 adult u 21 pazjent pedjatriku. Il-parametru tal-effikaċja primarja kien il-bidla fil-konċentrazzjoni ta’ ħadid fil-fwied (LIC) mil-linja bażi wara 12-il xahar ta’ trattament. Wieħed mill-parametri sekondarji tal-effikaċja kien il-bidla ta’ ferritin fis-serum bejn il-linja bażi u r-raba’ kwart. B’doża inizjali ta’10 mg/kg/kuljum, deferasirox pilloli li jinxterdu wassal għal tnaqqis fl-indikaturi tal-ammont sħiħ ta' ħadid fil-ġisem. Bħala medja, il-konċentrazzjoni ta’ ħadid fil-fwied naqset bi 3.80 mg Fe/g dw f’pazjenti ttrattati b’deferasirox pilloli li jinxterdu (doża inizjali ta’ 10mg/kg/kuljum) u żdiedet b’0.38 mg Fe/g dw f’pazjenti ttrattati bi plaċebo (p<0.001). Bħala medja, il-ferritin fis-serum niżel b’222.0 µg/l f’pazjenti ttrattati b’deferasirox pilloli li jinxterdu (doża inizjali ta’ 10 mg/kg/kuljum) u żdied b’115 µg/l f’pazjenti ttrattati bi plaċebo (p<0.001).

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

EXJADE granijiet juru bijodisponibilità ogħla meta mqabbla mal-formulazzjoni ta’ EXJADE pillola li tinxtered. Wara li tkun aġġustata l-qawwa, il-formulazzjoni tal-granijiet (qawwa ta’ 4 x 90 mg) kienet ekwivalenti għal EXJADE pilloli li jinxterdu (qawwa ta’ 500 mg) fir-rigward tal-erja medja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma ħin (AUC) f’kundizzjonijiet ta’ sawm. Is-Cmax żdiedet bi 34% (CI ta’ 90%: 27.9% ‑ 40.3%); madankollu analiżi klinika ta’ esponiment/rispons ma wriet l-ebda evidenza ta’ effetti klinikament rilevanti ta’ din iż-żieda.

Assorbiment

Deferasirox (formulazzjoni ta’ pillola li tinxtered) jiġi assorbit wara li jittieħed mill-ħalq u tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma (tmax) f'ħin medju ta’ madwar 1.5 sa 4 sigħat. Il-biodisponibiltà assoluta (AUC) ta’ deferasirox (formulazzjoni ta’ pillola li tinxtered) hija madwar 70% meta mqabbla ma’ doża li tingħata għal ġol-vina. Il-bijodisponibilità assoluta tal-formulazzjoni tal-granijiet ma ġietx determinata. Bijodisponibilità ta’ deferasirox granijiet kienet 52% ogħla minn dik bil-pilloli li jinxterdu.

Studju dwar l-effett tal-ikel li kien jinvolvi għoti tal-granijiet lil voluntiera f’saħħithom f’kundizzjonijiet ta’ sawm u flimkien ma’ ikla bi ftit xaħam (kontenut ta’ xaħam = madwar 30% tal-kaloriji) jew b’ħafna xaħam (kontenut ta’ xaħam >50% tal-kaloriji) jindika li l-AUC u Cmax naqsu kemmxejn wara ikla bi ftit xaħam (b’10% u 11%, rispettivament). Wara ikla b’ħafna xaħam, l-AUC biss żdied bi ftit (bi 18%). Meta l-granijiet ingħataw ma’ zalza tat-tuffieħ jew jogurt, ma kien hemm l-ebda effett tal-ikel.

Distribuzzjoni

Deferasirox jintrabat bil-qawwa (99%) mal-proteini tal-plażma, kważi esklużivament ma’ albumin tas-serum, u għandu volum żgħir ta’ distribuzzjoni fl-adulti ta’ madwar 14-il litru.

Bijotrasformazzjoni

Ir-rotta metabolika ewlenija għal deferasirox hija glukoronidazzjoni, b'eskrezzjoni sussegwenti mill-marrara. Dekonjugazzjoni ta’ glukoronidati fl-intestini u wara dan, huwa probabbli li jseħħ ri-assorbiment (riċiklaġġ enteroepatiku): fi studju ta’ voluntiera b’saħħithom, l-għoti ta’ cholestyramine wara doża waħda ta’ deferasirox wassal għal tnaqqis ta’ 45% fl-esponiment (AUC) ta’ deferasirox.

Il-glukoronidament ewlieni ta’ deferasirox iseħħ b’UGT1A1 u f’ammonti iżgħar b’UGT1A3. Il-metaboliżmu (ossidattiv) ta’ deferasirox permezz tal-kataliżi b’CYP450 jidher li huwa minuri fil-bniedem (madwar 8%). Ma deherx li kien hemm impediment ta’ metaboliżmu ta’ deferasirox minn hydroxyurea *in vitro.*

Eliminazzjoni

L-eskrezzjoni ta' deferasirox u l-metaboli tiegħu sseħħ primarjament fl-ippurgar (84% tad-doża). L-eskrezzjoni ta’ deferasirox u l-metaboli tiegħu permezz tal-kliewi hija minima (8% tad-doża). Il-medja tal-half-life tal-eliminazzjoni (t½) kienet bejn 8 u 16-il siegħa. It-trasportaturi MRP2 u MXR (BCRP) huma nvoluti fl-eskrezzjoni ta’ deferasirox mill-marrara.

Linearità/nuqqas ta’ linearità

Iż-żieda f'Cmax u AUC0-24 ta’ deferasirox hija bejn wieħed u ieħor linjari mad-doża taħt kundizzjonijiet ta’ stat fiss. Wara ħafna dużaġġi l-esponiment żdied b’fattur ta’ akkumulazzjoni ta’ bejn 1.3 sa 2.3.

Karatteristiċi fil-pazjenti

*Pazjenti pedjatriċi*

L-esponiment totali tal-adolexxenti (12 sa ≤17-il sena) u tfal (2 sa 12-il sena) għal deferasirox wara doża waħda jew dożi multipli, kien aktar baxx minn dak f’pazjenti adulti. Fi tfal taħt is-6 snin, l-esponiment kien madwar 50% aktar baxx minn dak tal-adulti. Peress li d-dużaġġ għandu jkun mibdul b’mod individwali skont ir-rispons, mhux mistenni li dan għandu jkollu konsegwenzi kliniċi.

*Sess*

In-nisa għandhom tneħħija apparenti moderatament aktar baxxa (b’17.5%) għal deferasirox meta mqabbla mal-irġiel. Peress li d-dużaġġ għandu jkun mibdul b’mod individwali skont ir-rispons, mhux mistenni li dan għandu jkollu konsegwenzi kliniċi.

*Pazjenti anzjani*

Il-farmakokinetika ta’ deferasirox f’pazjenti anzjani ma kinitx studjata (ta’ 65 sena jew akbar).

*Indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied*

Il-farmakokinetika ta’ deferasirox ma kinitx studjata f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi. Il-farmakokinetika ta’ deferasirox ma kinitx effettwata minn livelli ta’ transaminase tal-fwied sa 5 darbiet l-ogħla limitu tal-medda normali.

Fi studju kliniku li matulu ntużaw dożi singoli ta’ 20 mg/kg deferasirox pilloli li jinxterdu, l-espożizzjoni medja żdiedet b’16% f’pazjenti b’indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A) u b’76% f’pazjenti b’indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B) meta mqabbla ma’ pazjenti b’funzjoni normali tal-fwied. Il-medja ta’ Cmax ta’ deferasirox f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied minn ħafif għal moderat żdiedet bi 22%. L-espożizzjoni żdiedet bi 2.8 drabi f’pazjent wieħed b’indeboliment qawwi tal-fwied (Child-Pugh Klassi C) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

**5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta’ sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni jew riskju ta’ kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. L-aktar li nstabu kienu tossiċità fil-kliewi u opacità tal-lenti (katarretti). Kienu osservati sejbiet simili f’bhejjem tat-twelid jew ta’ età żgħira ħafna. It-tossiċità fil-kliewi hija meqjusa l-aktar minħabba nuqqas ta’ ħadid f’bhejjem li ma kellhomx tagħbija żejda tal-ħadid minn qabel.

Testijiet tal-effett tossiku fuq il-ġeni *in vitro* kienu negattivi (test Ames, test ta’ aberrazzjoni tal-kromożomi) filwaqt li deferasirox ikkawża l-formazzjoni ta’ mikronukleji *in vivo* fil-mudullun tal-għadam, imma mhux fil-fwied, ta’ firien li ma kellhomx tagħbija tal-ħadid meta ngħataw dożi letali. Dawn l-effetti ma dehrux fil-firien li kienu mgħobbija minn qabel bil-ħadid. Deferasirox ma żiedx ir-riskju tal-kanċer meta ngħata lill-firien fi studju ta’ sentejn u ġrieden eterożigi transġeniċi p53+/- fi studju ta’ 6 xhur.

Il-potenzjal għal tossiċità fir-riproduzzjoni kienet studjata fuq firien u fniek. Deferasirox ma kienx teratoġeniku imma kkawża żieda fil-frekwenza ta’ varjazzjonijiet skeletriċi u wild ta’ firien li twieldu mejtin f’dożi għoljin li kienu tossiċi ħafna għall-omm li ma kelliex tagħbija żejda ta' ħadid. Deferasirox ma kellux effetti oħrajn fuq il-fertilità jew fuq ir-riproduzzjoni.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Cellulose, microcrystalline

Crospovidone

Povidone

Magnesium stearate

Silica, colloidal anhydrous

Poloxamer

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn ħażna speċjali.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Qratas bil-fojl tal-polyethylene terephthalate (PET)/Aluminju/polyethylene (PE).

Pakketti ta’ unitajiet li fihom 30 qartas.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

L-ebda ħtiġijiet speċjali għar-rimi.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EXJADE 90 mg granijiet

EU/1/06/356/020

EXJADE 180 mg granijiet

EU/1/06/356/021

EXJADE 360 mg granijiet

EU/1/06/356/022

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta’ Awwissu 2006

Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta’ April 2016

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

**ANNESS II**

**A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI** **OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**D. KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu siGur u EFFETTIV tal-prodott mediċinali**

**A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

EXJADE 90 mg, 180 mg and 360 mg pilloli miksija b’rita

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Il-Ġermanja

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764

08013 Barcelona

Spanja

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.

Str. Livezeni nr. 7A

540472 Targu Mures

Ir-Rumanija

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nuremberg

Il-Ġermanja

EXJADE 90 mg, 180 mg and 360 mg granijiet f'qartas

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764

08013 Barcelona

Spanja

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Il-Ġermanja

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nuremberg

Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta’ tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b’riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

* **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l‑Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

* **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju** **(RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
* Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji)*.*
* **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta’ EXJADE f’kull Stat Membru l-MAH għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inkluż mal-mezz ta’ komunikazzjoni, il-modalitajiet tat-tqassim, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-programm edukattiv għandu l-għan li jinforma lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa u lill-pazjenti sabiex jitnaqqsu r-riskji ta’:

* Nuqqas ta’ kompjaċenza mal-pożoloġija u l-monitoraġġ bijoloġiku
* Żbalji bil-medikazzjoni minħabba l-qlib bejn il-pilloli miksija b’rita/granijiet EXJADE u verżjonijiet ġeneriċi tal-pilloli li jinxterdu deferasirox.

Ir-riskju ta’ żball bil-medikazzjoni huwa minħabba l-qlib bejn il-pilloli miksija b’rita/granijiet EXJADE u verżjonijiet ġeneriċi tal-pilloli li jinxterdu deferasirox disponibbli fis-suq minn MAHs differenti u kif xieraq skont il-koeżistenza ta’ dawn il-formulazzjonijiet f’livell nazzjonali. L-MAH għandu jara li, f’kull Stat Membru fejn se jinbiegħ EXJADE, il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti li huma mistennija li jippreskrivu, iqassmu u jużaw EXJADE għandu jingħatalhom il-pakkett edukattiv li ġej għall-formulazzjonijiet disponibbli (eż. EXJADE pilloli miksija b’rita u EXJADE granijiet) għall-indikazzjonijiet kollha:

* Materjal edukattiv għat-tobba
* Pakkett ta’ tagħrif għall-pazjent

Għandu jitkompla t-tqassim, b’mod speċjali wara li jsiru tibdiliet sostanzjali b’rabta mas-sigurtà tat-tagħrif dwar il-prodott tiegħu u li jiġġustifkaw it-tiġdid tal-materjal edukattiv.

L-MAH għandu juża kartuniet ta’ barra, folji u pilloli li huma distinti għall-formulazzjonijiet (pilloli miksija b’rita u granijiet).

Il-materjal edukattiv għat-tabib dwar Exjade għandu jkollha:

* Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
* Il-Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa (li tinkludi wkoll lista ta’ kontroll għat-tabib)

**Il-Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa** għandha tinkludi l-punti ewlenin li ġejjin kif xieraq skont il-koeżistenza ta’ dawn il-formulazzjonijiet f’livell nazzjonali:

* Deskrizzjoni tal-formulazzjonijiet disponibbli ta’ deferasirox (eż. EXJADE pilloli miksija b’rita u granijiet) fl-UE
  + Korsijiet ta’ pożoloġija differenti
  + Kundizzjonijiet differenti ta’ għoti
* Tabella tal-konverżjoni tad-doża ta’ EXJADE pilloli miksija b’rita/granijiet u EXJADE pilloli li jinxterdu bħala referenza meta taqleb bejn EXJADE pilloli miksija b’rita/granijiet u verżjonijiet ġeneriċi ta’ deferasirox pilloli li jinxterdu
* Id-dożi rakkomandati u r-regoli għall-bidu tat-trattament
* Il-bżonn li ferritin fis-serum ikun monitorat kull xahar
* Li deferasirox jikkawża żieda tal-kreatinina fis-serum f’xi pazjenti
  + Il-bżonn li l-kreatinina fis-serum tkun monitorata
* F’żewġ okkażjonijiet qabel tibda l-kura
* Kull ġimgħa waqt l-ewwel xahar ta’ meta tkun bdiet il-kura jew wara tibdil fit-terapija
* Kull xahar minn hemm ’il quddiem
* Il-bżonn li d-doża titnaqqas b’7 mg/kg jekk il-kreatinina fis-serum togħla:
* Adulti: >33% fuq il-linja bażika u t-tneħħija tal-kreatinina <LLN (90 ml/min)
* Pedjatriċi: jew >ULN jew it-tneħħija tal-kreatinina taqa’ għal <LLN f’żewġ żjajjar wara xulxin.
* Il-bżonn li twaqqaf il-kura wara li titnaqqas id-doża jekk il-livell tal-kreatinina fis-serum jitla’:
* Adulti u Pedjatriċi: jibqa’ >33% fuq il-linja bażika jew it-tneħħija tal-kreatinina <LLN (90 ml/min)
* Il-bżonn li tikkunsidra bijopsija tal-kliewi:
* Jekk il-kreatinina fis-serum jiġi għoli u tkun instabet xi anormalità oħra (eż. proteina fl-awrina, sinjali tas-sindrome Fanconi).
* L-importanza li titkejjel it-tneħħija tal-kreatinina
* Tagħrif fil-qosor dwar il-metodi ta’ kif titkejjel it-tneħħija tal-kreatinina
* Li żidiet fit-transaminases tas-serum jistgħu jseħħu f’pazjenti kkurati b’EXJADE
  + Il-bżonn għal testijiet tal-funzjoni tal-fwied qabel ma’ t-tabib jikteb ir-riċetta, imbagħad f’intervalli ta’ xahar jew aktar spissi jekk ikun hemm indikazzjonijiet kliniċi.
  + Biex ma jinkitbux riċetti għall-pazjenti li jkollhom minn qabel mard qawwi tal-fwied.
  + Il-bżonn biex titwaqqaf il-kura jekk ikun hemm żidiet persistenti u progressivi tal-enzimi tal-fwied.
* Il-bżonn għal testijiet tas-smigħ u tal-għajnejn kull sena
* Il-bżonn għal tabella gwida li turi b’mod ċar il-figuri, qabel ma tinbeda l-kura, tal-kreatinina fis-serum, it-tneħħija tal-kreatinina, proteina fl-awrina, enzimi tal-fwied, ferritin, bħal:

|  |  |
| --- | --- |
| Qabel tibda l-kura |  |
| Kreatinina fis-serum f’ġurnata – X | Valur 1 |
| Kreatinina fis-serum f’ġurnata – Y | Valur 2 |

X u Y huma l-ġranet (li għandhom jiġu deċiżi) meta għandhom ikunu meħudin il-figuri qabel il-kura.

* Twissija dwar ir-riskju ta’ kelazzjoni żejda u l-ħtieġa ta’ monitoraġġ mill-qrib tal-livelli ta’ ferritin fis-serum u tal-funzjoni renali u epatika.
* Ir-regoli dwar l-aġġustamenti tad-doża għat-trattament u t-twaqqif tagħha meta tintlaħaq il-konċentrazzjoni mixtieqa ta’ ferritin fis-serum +/- ta’ ħadid fil-fwied
* Rakkomandazzjonijiet għat-trattament ta’ sindromi ta’ talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni (NTDT - *non-transfusion-dependent thalassaemia*):
* Informazzjoni li kors ta’ trattament wieħed biss hu propost għal pazjenti b’NTDT
* Twissija dwar il-ħtieġa ta’ monitoraġġ aktar mill-qrib tal-konċentrazzjoni ta’ ħadid fil-fwied u ta’ ferritin fis-serum fil-popolazzjoni pedjatrika
* Twissija dwar il-konsegwenzi mhux magħrufa bħalissa dwar is-sigurtà f’każ ta’ trattament fit-tul fil-popolazzjoni pedjatrika

**Il-pakkett ta’ tagħrif għall-pazjent** għandu jinkludi:

* Fuljett ta’ tagħrif
* Gwida għall-pazjent

Il-gwida għall-pazjent għandu jkollha l-elementi importanti li ġejjin:

* Informazzjoni fuq il-bżonn ta’ monitoraġġ regolari, u ta’ meta għandu jsir, tal-kreatinina fis-serum, tneħħija tal-kreatinina, proteina fl-awrina, enzimi tal-fwied, ferritin
* Informazzjoni li tista’ tiġi kkunsidrata bijopsija tal-kliewi jekk ikun hemm anormalità sinifikanti fil-kliewi
* Disponibilità ta’ diversi formulazzjonijiet orali (eż. pilloli miksija b’rita, granijiet u verżjoni ġenerika ta’ deferasirox pilloli li jinxterdu) u d-differenzi ewlenin assoċjati ma’ dawn il-formulazzjonijiet (jiġifieri, korsijiet ta’ pożoloġija differenti, kondizzjonijiet differenti ta’ għoti l-aktar mal-ikel)
* **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta’ wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta’ hawn taħt:

| **Deskrizzjoni** | **Data mistennija** |
| --- | --- |
| Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni (PASS): Sabiex wieħed jevalwa l-espożizzjoni u s-sigurtà fit-tul ta’ deferasirox pilloli li jinxterdu u miksija b’rita, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq studju koorti msejjes fuq osservazzjoni fost pazjenti pedjatriċi b’talissimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni li għandhom aktar minn 10 snin u li għalihom deferoxamine hu kontraindikat jew mhux xieraq imwettaq skont protokoll mabqul mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP). Ir-rapport tal-istudju kliniku għandu jkun sottomess sa | Lulju 2025 |

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

**A. TIKKETTAR**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ PAKKETT TA’ UNITAJIET**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Exjade 90 mg pilloli miksija b’rita

deferasirox

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 90 mg ta’ deferasirox.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b’rita

30 pillola miksija b’rita

90 pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/06/356/011 30 pillola miksija b’rita

EU/1/06/356/012 90 pillola miksija b’rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Exjade 90 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA TA’ PAKKETT MULTIPLU (INKLUŻ KAXXA BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Exjade 90 mg pilloli miksija b’rita

deferasirox

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 90 mg ta’ deferasirox.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b’rita

Pakkett multiplu: 300 (10 pakketti ta’ 30) pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/06/356/013 300 (10 pakketti ta’ 30) pillola miksija b’rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Exjade 90 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA INTERMEDJA TA’ PAKKETT MULTIPLU (MINGĦAJR KAXXA BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Exjade 90 mg pilloli miksija b’rita

deferasirox

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 90 mg ta’ deferasirox.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b’rita

30 pillola miksija b’rita. Parti minn pakkett multiplu. Ma jistgħux jinbiegħu b’mod separat.

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/06/356/013 300 (10 pakketti ta’ 30) pillola miksija b’rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Exjade 90 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

EXJADE 90 mg pilloli miksija b’rita

deferasirox

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ PAKKETT TA’ UNITAJIET**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Exjade 180 mg pilloli miksija b’rita

deferasirox

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 180 mg ta’ deferasirox.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b’rita

30 pillola miksija b’rita

90 pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/06/356/014 30 pillola miksija b’rita

EU/1/06/356/015 90 pillola miksija b’rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Exjade 180 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA TA’ PAKKETT MULTIPLU (INKLUŻ KAXXA BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Exjade 180 mg pilloli miksija b’rita

deferasirox

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 180 mg ta’ deferasirox.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b’rita

Pakkett multiplu: 300 (10 pakketti ta’ 30) pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/06/356/016 300 (10 pakketti ta’ 30) pillola miksija b’rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Exjade 180 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA INTERMEDJA TA’ PAKKETT MULTIPLU (MINGĦAJR KAXXA BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Exjade 180 mg pilloli miksija b’rita

deferasirox

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 180 mg ta’ deferasirox.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b’rita

30 pillola miksija b’rita. Parti minn pakkett multiplu. Ma jistgħux jinbiegħu b’mod separat.

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/06/356/016 300 (10 pakketti ta’ 30) pillola miksija b’rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Exjade 180 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

EXJADE 180 mg pilloli miksija b’rita

deferasirox

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ PAKKETT TA’ UNITAJIET**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Exjade 360 mg pilloli miksija b’rita

deferasirox

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 360 mg ta’ deferasirox.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b’rita

30 pillola miksija b’rita

90 pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/06/356/017 30 pillola miksija b’rita

EU/1/06/356/018 90 pillola miksija b’rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Exjade 360 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA TA’ PAKKETT MULTIPLU (INKLUŻ KAXXA BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Exjade 360 mg pilloli miksija b’rita

deferasirox

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 360 mg ta’ deferasirox.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b’rita

Pakkett multiplu: 300 (10 pakketti ta’ 30) pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/06/356/019 300 (10 pakketti ta’ 30) pillola miksija b’rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Exjade 360 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA INTERMEDJA TA’ PAKKETT MULTIPLU (MINGĦAJR KAXXA BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Exjade 360 mg pilloli miksija b’rita

deferasirox

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 360 mg ta’ deferasirox.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b’rita

30 pillola miksija b’rita. Parti minn pakkett multiplu. Ma jistgħux jinbiegħu b’mod separat.

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/06/356/019 300 (10 pakketti ta’ 30) pillola miksija b’rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Exjade 360 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

EXJADE 360 mg pilloli miksija b’rita

deferasirox

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ PAKKETT TA’ UNITAJIET**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Exjade 90 mg granijiet f'qartas

deferasirox

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull qartas fih 90 mg ta’ deferasirox.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Granijiet f'qartas

30 qartas

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/06/356/020 30 qartas

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Exjade 90 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**QRATAS**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Exjade 90 mg granijiet

deferasirox

Użu orali

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

162 mg

**6. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ PAKKETT TA’ UNITAJIET**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Exjade 180 mg granijiet f'qartas

deferasirox

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull qartas fih 180 mg ta’ deferasirox.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Granijiet f'qartas

30 qartas

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/06/356/021 30 qartas

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Exjade 180 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**QRATAS**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Exjade 180 mg granijiet

deferasirox

Użu orali

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

324 mg

**6. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ PAKKETT TA’ UNITAJIET**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Exjade 360 mg granijiet f'qartas

deferasirox

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull qartas fih 360 mg ta’ deferasirox.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Granijiet f'qartas

30 qartas

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/06/356/022 30 qartas

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Exjade 360 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**QRATAS**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Exjade 360 mg granijiet

deferasirox

Użu orali

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

648 mg

**6. OĦRAJN**

**B. FULJETT TA’ TAGĦRIF**

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**EXJADE 90 mg pilloli miksija b’rita**

**EXJADE 180 mg pilloli miksija b’rita**

**EXJADE 360 mg pilloli miksija b’rita**

deferasirox

C:\Users\horemansk\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Word\BT_1000x858px.pngDan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta’ malajr ta’ informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista’ tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista’ jkollok. Ara t-tmiem ta’ sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

* Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
* Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
* Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
* Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu EXJADE u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu EXJADE

3. Kif għandek tieħu EXJADE

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen EXJADE

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu EXJADE u għalxiex jintuża**

**X’inhu EXJADE**

EXJADE fih sustanza attiva li jisimha deferasirox. Huwa kelatur tal-ħadid li hija mediċina li tintuża biex tneħħi l-ħadid żejjed mill-ġisem (kundizzjoni magħrufa bħala tagħbija żejda tal-ħadid). Dan jaqbad u jneħħi l-ħadid żejjed, li mbagħad jitneħħa fil-parti l-kbira mal-ippurgar.

**Għal xiex jintuża EXJADE**

Pazjenti li jsofru minn ċerti tipi ta’ anemiji (per eżempju talessimja, mard tas-*sickle cell* jew sindromi majlodisplastiċi (MDS - *myelodysplastic syndromes*)) jista’ jkollhom bżonn trasfużjonijiet tad-demm ripetuti. Madankollu, meta jingħataw trasfużjonijiet tad-demm repetuti, dan jista’ jwassal għall-akkumulazzjoni ta’ ħadid żejjed. Dan għaliex id-demm fih il-ħadid u ġismek m’għandux mekkaniżmu naturali sabiex ineħħi l-ħadid żejjed li tieħu bit-trasfużjonijiet tad-demm. F’pazjenti b’sindromi ta’ talissimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni, tista’ tiżviluppa tagħbija żejda ta’ ħadid matul iż-żmien, l-aktar minħabba żieda fl-assorbiment ta’ ħadid mid-dieta b’reazzjoni għall-ammont baxx ta’ ċelloli tad-demm. Maż-żmien, il-ħadid żejjed jista’ jagħmel il-ħsara f’organi importanti bħal ma huma l-fwied u l-qalb. Mediċini li jissejħu *kelaturi tal-ħadid* jintużaw sabiex jitneħħa l-ħadid żejjed u tnaqqas ir-riskju li dan jagħmel ħsara lill-organi.

EXJADE jintuża għall-kura ta’ tagħbija żejda kronika tal-ħadid ikkawżata minn trasfużjonijiet tad-demm frekwenti f’pazjenti ta’ 6 snin jew akbar li jsofru minn beta-talessimja maġġuri.

EXJADE jintuża wkoll għat-trattament ta’ tagħbija żejda ta’ ħadid meta terapija b’deferoxamine tkun kontraindikata jew inadegwata f’pazjenti li jsofru minn beta-talessimja maġġuri li jkollhom tagħbija żejda tal-ħadid kawżata minn trasfużjonijiet mhux frekwenti, f’pazjenti li jsofru minn forom oħrajn ta’ anemiji, u fi tfal ta’ bejn 2 u 5 snin.

EXJADE jintuża wkoll meta t-terapija b’deferoxamine hi kontraindikata jew mhijiex xierqa biex jittratta pazjenti li għandhom 10 snin jew aktar li għandhom tagħbija żejda ta’ ħadid assoċjata mas-sindromi ta’ talessimja tagħhom, imma li mhumiex dipendenti fuq trasfużjoni.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu EXJADE**

**Tiħux EXJADE**

* jekk inti allerġiku għal deferasirox jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6). Jekk dan jgħodd għalik, **għid lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu EXJADE**. Jekk taħseb li tista’ tkun allerġiku/a ħu parir tat-tabib tiegħek.
* jekk tbati minn mard ħafif jew akut tal-kliewi.
* jekk bħal issa qed tieħu kwalunkwe mediċina oħra li hija kelatur tal-ħadid.

**EXJADE mhuwiex irrakkomandat**

* jekk inti qiegħed/da fi stadju avvanzat ta’ sindrome majelodisplastiku (MDS; tnaqqis fil-produzzjoni ta’ ċelloli bojod mill-mudullun) jew għandek kanċer avvanzat.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu EXJADE:

* jekk għandek xi problema tal-kliewi jew tal-fwied
* jekk għandek xi problema tal-qalb minħabba tagħbija żejda tal-ħadid.
* jekk tinnota tnaqqis konsiderevoli fl-ammont ta’ awrina li tgħaddi (sinjal ta’ problema fil-kliewi).
* jekk tiżviluppa raxx sever, jekk tbati biex tieħu n-nifs u sturdament jew nefħa l-aktar tal-wiċċ u l-griżmejn (sinjali ta’ reazzjoni allerġika severa, ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji li jista’ jkollu").
* jekk ikollok kombinazzjoni ta’ kwalunkwe wieħed mis-sintomi li ġejjin: raxx, ġilda ħamra, nfafet fix-xofftejn, fl-għajnejn jew fil-ħalq, tqaxxir fil-ġilda, deni qawwi, sintomi li jixbħu lil dawk tal-influwenza, tkabbir tal-glandoli limfatiċi (sinjali ta’ reazzjoni qawwija fil-ġilda), ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji li jista’ jkollu").
* jekk tħoss taħlita ta’ ngħas, uġigħ fin-naħa tal-lemin ta’ fuq tal-addome, sfurija jew żieda fl-isfurija tal-ġilda tiegħek jew ta’ għajnejk u l-awrina tiskura (sinjali ta’ problemi tal-fwied).
* jekk ikollok diffikultà biex taħseb, tiftakar informazzjoni, jew issolvi problemi, tħossok anqas fuq tiegħek jew konxju ta’ x’qed jiġri madwarek jew tħossok ħafna bi ngħas bi ftit enerġija (sinjali ta’ livell għoli ta’ ammonja fid-demm tiegħek, li jistgħu jkunu assoċjati ma’ problemi fil-fwied jew fil-kliewi, ara wkoll is-sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli”).
* jekk tirremetti d-demm u/jew ikollok ippurgar skur.
* jekk tħoss uġigħ addominali ta’ spiss, l-aktar wara l-ikel jew wara li tkun ħadt EXJADE.
* jekk tħoss ħruq ta’ stonku ta’ spiss.
* jekk għandek livell baxx ta’ plejtlits jew ta’ ċelloli bojod tad-demm fir-riżultat tat-test tad-demm tiegħek.
* jekk għandek vista mċajpra.
* jekk għandek dijarrea jew qed tirremetti.

Jekk kwalunkwe wieħed minn dawn jgħodd għalik, għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel.

**Monitoraġġ tal-kura tiegħek b’EXJADE**

Waqt il-kura jridu jsirulek testijiet tad-demm u tal-awrina b’mod regolari. B’dawn ikun hemm monitoraġġ tal-ammont ta’ ħadid f’ġismek (il-livell ta’ *ferritin* fid-demm) sabiex isir magħruf kemm qed jaħdem tajjeb EXJADE. Bit-testijiet, ikun hemm ukoll monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi (livell tal-kreatinina fid-demm, preżenza ta’ proteina fl-awrina) u tal-fwied (livell ta' transaminases fid-demm). It-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn li tagħmel bijopsija tal-kliewi, jekk jissuspetta li qed issir ħsara sinjifikanti lill-kliewi. Jista’ jkollok ukoll testijiet bl-MRI (immaġini ta’ reżonanza manjetika) li jiddeterminaw l-ammont ta’ ħadid fil-fwied tiegħek. B’dawn it-testijiet, it-tabib tiegħek ikun jista’ jiddeċiedi x’doża ta’ EXJADE l-aktar tgħodd għalik u juża wkoll dawn it-testijiet biex jiddeċiedi meta għandek tieqaf tieħu EXJADE.

Il-vista u s-smigħ tiegħek se jkunu eżaminati kull sena waqt il-kura bħala miżura ta’ prekawzjoni.

**Mediċini oħra u EXJADE**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra. Dawn jinkludu b’mod partikolari:

* kelaturi tal-ħadid oħrajn, li m’għandhomx jittieħdu ma’ EXJADE,
* antaċidi (mediċini użati biex jittrattaw il-ħruq ta’ stonku) li fihom l-aluminju, li m’għandhomx jittieħdu fl-istess ħin tal-ġurnata bħal EXJADE,
* ciclosporin (jintuża biex jiġi evitat li l-ġisem jirriġetta organu trapjantat jew għal kondizzjonijiet oħra, bħall-artrite rewmatika jew dermatite atopika),
* simvastatin (jintuża biex ibaxxi l-kolesterol),

- ċerti mediċini li jtaffu l-uġigħ jew għal kontra l-infjammazzjonijiet (eż. aspirina, ibuprofen, kortikosterojdi),

- bisfosfonati orali (użati għall-kura ta’ osteoporożi),

* mediċini antikoagulanti (użati għall-prevenzjoni jew għall-kura tal-għaqid tad-demm),
* sustanzi li jintuzaw bħala kontraċettivi ormonali (mediċini li jikkontrollaw it-twelid),
* bepridil, ergotamine (użati għall-problemi tal-qalb u emigranja),
* repaglinide (użat għall-kura tad-dijabete),
* rifampicin (użat għall-kura ta’ tuberkolożi),
* phenytoin, phenobarbital, carbamazepine (użati għall-kura tal-epilessija),
* ritonavir (użat għall-kura ta’ infezzjoni b’HIV),
* paclitaxel (użat għall-kura tal-kanċer),
* theophylline (użat biex jikkura mard respiratorju bħall-ażma),

- clozapine (użat biex jikkura disturbi psikjatriċi bħal skizofrenja),

- tizanidine (użat bħala rilassant tal-muskoli),

* cholestyramine (użat biex ibaxxi l-livelli tal-kolesterol fid-demm),
* busulfan (użat bħala trattament qabel it-trapjant sabiex jinqered il-mudullun oriġinali qabel it-trapjant),
* midazolam (użat biex itaffi l-ansjetà u/jew il-problemi fl-irqad).

Jista’ jkun hemm il-ħtieġa għal testijiet addizzjonali sabiex jiġu ssorveljati l-livelli tad-demm ta’ xi wħud minn dawn il-mediċini.

**Persuni anzjani (li għandhom 65 sena jew aktar)**

EXJADE jista’ jintuża minn persuni li għandhom 65 sena jew aktar bl-istess doża tal-adulti l-oħrajn. Pazjenti anzjani jistgħu jkollhom aktar effetti sekondarji (b’mod partikulari dijarrea) minn pazjenti iżgħar fl-età. Huma għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib mit-tabib tagħhom għal effetti sekondarji li jistgħu jkunu jeħtieġu aġġustament fid-doża.

**Tfal u adolexxenti**

EXJADE jista’ jintuża minn tfal u adolexxenti li qed jirċievu trasfużjonijiet regolari tad-demm li għandhom minn sentejn ’il fuq u fi tfal u adolexxenti li mhux qed jirċievu trasfużjonijiet regolari tad-demm li għandhom 10 snin u aktar. Hekk kif ikun qed jikber il-pazjent, it-tabib jibdel id-doża.

EXJADE mhuwiex irrakkomandat għal tfal li għandhom anqas minn sentejn.

**Tqala u treddigħ**

Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Mhux rakkomandat li EXJADE jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar.

Jekk bħalissa qed tuża kontraċettivi ormonali sabiex tipprevjeni t-tqala, għandek tuża tip ta’ kontraċezzjoni addizzjonali jew differenti (eż. kondom), minħabba li EXJADE jista’ jnaqqas l-effettività tal-kontraċettivi ormonali.

Treddigħ mhux rakkomandat waqt kura b’EXJADE.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Jekk tħossok sturdut wara li tieħu EXJADE, m’għandekx issuq jew tagħmel użu minn għodda jew magni sakemm terġa’ tħossok normali.

**EXJADE fih sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull pillola miksija b’rita, jiġifieri essenzjalment ‘ħielsa mis-sodium’.

**3. Kif għandek tieħu EXJADE**

Tabib bl-esperjenza fit-trattament ta’ tagħbija ta’ ħadid minħabba trasfużjonijiet tad-demm se josserva t-trattament b’EXJADE.

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

**Kemm għandek tieħu EXJADE**

Id-doża ta’ EXJADE hija marbuta mal-piż tal-ġisem għal pazjenti kollha. It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża li għandek bżonn u jgħidlek kemm għandek tieħu pilloli kuljum.

* Fil-bidu tal-kura, għal EXJADE pilloli miksija b’rita id-doża tal-bidu għal pazjenti li jingħataw trasfużjonijiet tad-demm b’mod regolari ħafna drabi tkun 14 mg għal kull kilogramma tal-piż tal-ġisem kuljum. Doża ogħla jew aktar baxxa tista’ tkun rakkomandata mit-tabib tiegħek skont il-ħtiġijiet individwali tiegħek.
* Id-doża normali ta’ kuljum għal EXJADE pilloli miksija b’rita mat-tnedija tat-trattament għal pazjenti li mhux qed jirċievu trasfużjonijiet regolari ta’ demm hi ta’ 7 mg għal kull kilo li jiżen il-ġisem.
* Skont kif ikun ir-rispons tiegħek għall-kura, it-tabib tiegħek jista’ jibdel id-doża tiegħek għal waħda ogħla jew aktar baxxa.
* L-aktar doża għolja rakkomandata għal EXJADE pilloli miksija b’rita hija:
* 28 mg għal kull kilogramma tal-piż tal-ġisem kuljum għal pazjenti li jirċievu trasfużjonijiet regolari ta’ demm,
* 14 mg għal kull kilo li jiżnu għal pazjenti adulti li mhumiex jirċievu trasfużjonijiet regolari ta’ demm,
* 7 mg għal kull kilo li jiżnu għal tfal u adolexxenti li mhumiex jirċievu trasfużjonijiet regolari ta’ demm.

F’xi pajjiżi, deferasirox jista’ jkun disponibbli wkoll bħala pilloli li jinxterdu, magħmula minn manifatturi oħra. Jekk inti qed taqleb minn pilloli li jinxerdu bħal dawn għal EXJADE pilloli miksija b’rita, id-doża tiegħek se tinbidel. It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża li teħtieġ u jgħidlek kemm-il pillola miksija b’rita trid tieħu kuljum.

**Meta għandek tieħu EXJADE**

* Ħu EXJADE darba waħda fil-ġurnata, kuljum, bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin tal-jum ma’ ftit ilma.
* Ħu EXJADE pilloli miksija b’rita fuq stonku vojt jew ma’ ikla ħafifa.

Li tieħu EXJADE fl-istess ħin tal-ġurnata jgħinek ukoll tiftakar meta għandek tieħu l-pilloli.

Għall-pazjenti li ma jkunux jistgħu jibilgħu pilloli sħaħ, EXJADE pilloli miksija b’rita jistgħu jitfarrku u jittieħdu billi d-doża sħiħa tinxtered fuq ikel artab bħal jogurt jew zalza tat-tuffieħ (puré tat-tuffieħ). L-ikel għandu jittieħed immedjatament u kompletament. Taħżinx għal użu aktar tard.

**Kemm għandek iddum tieħu EXJADE**

**Għandek tkompli tieħu EXJADE kuljum sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.** Din hija kura li tieħu fit-tul, u tista’ ddum ix-xhur jew is-snin. It-tabib tiegħek ikun qed isegwi l-kundizzjoni tiegħek biex jara li l-kura qed ikollha l-effett mixtieq (ara wkoll sezzjoni 2: “Monitoraġġ tal-kura tiegħek b’EXJADE”).

Jekk għandek xi mistoqsijiet fuq kemm għandek iddum tieħu EXJADE, kellem lit-tabib tiegħek.

**Jekk tieħu EXJADE aktar milli suppost**

Jekk ħadt wisq EXJADE, jew jekk xi ħadd jieħu l-pilloli tiegħek bi żball, kellem it-tabib tiegħek jew l-isptar malajr kemm jista’ jkun. Uri lit-tabib il-pakkett tal-pilloli. Jista’ jkun hemm bżonn kura medika urġenti. Taf iġġarrab effetti bħalma huma wġigħ fl-addome, dijarea, dardir u rimettar u problemi fil-kliewi jew il-fwied li jafu jkunu serji.

**Jekk tinsa tieħu EXJADE**

Jekk taqbiżlek doża, ħudha malli tiftakar f’dik il-ġurnata. Ħu d-doża li jmissek hekk kif skedat. M’għandekx tieħu doża doppja il-ġurnata ta’ wara biex tpatti għal kull pillola(i) li tkun insejt tieħu.

**Jekk tieqaf tieħu EXJADE**

M’għandekx tieqaf tieħu EXJADE sakemm ma jgħidlekx it-tabib. Jekk twaqqafha, il-ħadid żejjed li għandek f’ġismek ma jibqax jitneħħa (ara wkoll is-sezzjoni hawn fuq “Kemm għandek iddum tieħu EXJADE”).

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd. Ħafna mill-effetti sekondarji huma ħfief għal moderati u ġeneralment jgħaddu wara ftit ġranet jew ġimgħat tal-kura.

**Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji u jkollhom bżonn attenzjoni medika immedjata.**

*Dawn l-effetti sekondarji huma meqjusa bħala mhux komuni (jistgħu jaffettwaw persuna f’kull 100) jew rari (jistgħu jaffettwaw persuna f’1 000).*

* Jekk ikollok raxx qawwi, jew tbati biex tieħu n-nifs u sturdament jew nefħa l-aktar tal-wiċċ u l-griżmejn (sinjali ta’ allerġija severa),
* Jekk ikollok kombinazzjoni ta’ kwalunkwe wieħed mis-sintomi li ġejjin: raxx, ġilda ħamra, infafet fix-xofftejn, fl-għajnejn jew fil-ħalq, taqxir tal-ġilda, deni qawwi, sintomi li jixbħu lil dawk tal-influwenza, tkabbir tal-glandoli limfatiċi (sinjali ta’ reazzjonijiet qawwija fil-ġilda),
* Jekk tinnota li l-awrina li tgħaddi naqset b’mod sostanzjali (sinjal ta’ problema fil-kliewi),
* Jekk tħoss taħlita ta’ tħeddil, uġigħ fil-parti ta’ fuq tan-naħa tal-lemin tal-addome, sfurija jew żieda fl-isfurija tal-ġilda tiegħek jew ta’ għajnejk u awrina skura (sinjali ta’ problemi fil-fwied),
* jekk ikollok diffikultà biex taħseb, tiftakar informazzjoni, jew issolvi problemi, tħossok anqas fuq tiegħek jew konxju ta’ x’qed jiġri madwarek jew tħossok ħafna bi ngħas bi ftit enerġija (sinjali ta’ livell għoli ta’ ammonja fid-demm tiegħek, li jistgħu jkunu assoċjati ma’ problemi fil-fwied jew fil-kliewi u jwasslu għal tibdil fil-mod kif jiffunzjona moħħok).
* Jekk tirremetti d-demm jew tipporga iswed,
* Jekk tħoss uġigħ fl-addome ta’ spiss, l-aktar wara l-ikel jew wara li tkun ħadt EXJADE,
* Jekk tħoss ħruq ta’ stonku ta’ spiss,
* Jekk titlef parti mill-vista,
* Jekk tħoss uġigħ sever fin-naħa ta’ fuq tal-istonku (pankreatite),

**tkomplix tieħu din il-mediċina u għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel.**

**Xi effetti sekondarji jistgħu jsiru serji.**

*Dawn l-effetti sekondarji mhumiex komuni.*

* Jekk tibda ma tarax ċar jew tara mċajpar,
* Jekk tibda tonqos mis-smigħ,

**għid lit-tabib tiegħek malajr kemm jista’ jkun.**

**Effetti sekondarji oħrajn**

*Komuni ħafna (jistgħu jolqtu aktar minn persuna waħda f’kull 10)*

* Tibdil fit-testijiet tal-funzjoni tal-kliewi.

*Komuni (jistgħu jolqtu persuna waħda f’kull 10)*

* Mard gastrointestinali, bħal dardir, rimettar, dijarea, uġigħ ta’ żaqq, nefħa, stitikezza, indiġestjoni
* Raxx
* Uġigħ ta’ ras
* Disturb fir-riżultati ta’ testijiet tal-funzjoni tal-fwied
* Ħakk
* Disturb fir-riżultat tat-test tal-awrina (proteina fl-awrina)

Jekk xi waħda minn dawn tolqtok bil-qawwi, għid lit-tabib tiegħek.

*Mhux komuni (jistgħu jolqtu sa persuna waħda f’kull 100)*

* Sturdament
* Deni
* Uġigħ fil-grieżem
* Nefħa tad-driegħ jew tas-saqajn.
* Tibdil fil-lewn tal-ġilda
* Ansjetà
* Disturbi fl-irqad
* Għeja

Jekk tħoss xi waħda minn dawn b’mod qawwi, għid lit-tabib tiegħek.

*Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli)*

* Tnaqqis fin-numru ta’ċelluli involuti fit-tgħaqqid tad-demm (tromboċitopenija), fl-għadd ta’ ċelluli ħomor tad-demm (anemija aggravata), fl-għadd ta’ ċelluli bojod tad-demm (newtropenija) jew fl-għadd ta’ kull tip ta’ ċelluli tad-demm (panċitopenija)
* Jaqa’ x-xagħar
* Ġebla fil-kliewi
* Awrina toħroġ ftit
* Tiċrita fl-istonku jew fil-kisja tal-imsaren li tista’ tkun bl-uġigħ u tikkawża dardir
* Uġigħ sever fin-naħa ta’ fuq tal-istonku (pankreatite)
* Livell mhux normali ta’ aċdu fid-demm

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen EXJADE**

* Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
* Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-folja u fuq il-kartuna wara EXP/JIS. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.
* M’għandek tuża l-ebda pakkett li jkollu xi ħsara jew li juri li kien imbagħbas.
* Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku.Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża.Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih EXJADE**

Is-sustanza attiva hi deferasirox.

Kull pillola miksija b’rita ta’ EXJADE 90 mg fiha 90 mg deferasirox.

Kull pillola miksija b’rita ta’ EXJADE 180 mg fiha 180 mg deferasirox.

Kull pillola miksija b’rita ta’ EXJADE 360 mg fiha 360 mg deferasirox.

Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose; crospovidone; povidone; magnesium stearate; colloidal anhydrous silica u poloxamer. Il-materjal tal-kisja tal-pillola fih: hypromellose; titanium dioxide (E171); macrogol (4000); talc; indigo carmine aluminium lake (E132).

**Kif jidher EXJADE u l-kontenut tal-pakkett**

EXJADE issibu bħala pilloli miksija b’rita. Il-pilloli miksija b’rita huma ovali u bbuzzati fuq iż-żewġ naħat.

* Il-pilloli miksija b’rita EXJADE 90 mg huma blu ċari u ttimbrati b’“90” fuq naħa minnhom u “NVR” fuq in-naħa l-oħra.
* Il-pilloli miksija b’rita EXJADE 180 mg huma blu medju u ttimbrati b’“180” fuq naħa minnhom u “NVR” fuq in-naħa l-oħra.
* Il-pilloli miksija b’rita EXJADE 360 mg huma blu skuri u ttimbrati b’“360” fuq naħa minnhom u “NVR” fuq in-naħa l-oħra.

Kull pakkett bil-folji fih 30 jew 90 pillola miksija b’rita. Il-pakketti multipli fihom 300 (10 pakketti ta’ 30) pillola miksija b’rita.

Xi daqsijiet mill-pakketti jew qawwiet jista’ jkun li ma jkunux disponibbli f’pajjiżek

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

**Manifattur**

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Il-Ġermanja

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764

08013 Barcelona

Spanja

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.

Str. Livezeni nr. 7A

540472 Targu Mures

Ir-Rumanija

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nuremberg

Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf.: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**  Novartis Finland Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200 |
| **Κύπρος**  Novartis Pharma Services Inc.  Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**  Novartis Sverige AB  Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**  SIA Novartis Baltics  Tel: +371 67 887 070 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**EXJADE 90 mg granijiet f’qartas**

**EXJADE 180 mg granijiet f’qartas**

**EXJADE 360 mg granijiet f’qartas**

deferasirox

C:\Users\horemansk\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Word\BT_1000x858px.pngDan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta’ malajr ta’ informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista’ tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista’ jkollok. Ara t-tmiem ta’ sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

* Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
* Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
* Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara anki jekk għandhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
* Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu EXJADE u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu EXJADE

3. Kif għandek tieħu EXJADE

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen EXJADE

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu EXJADE u għalxiex jintuża**

**X’inhu EXJADE**

EXJADE fih sustanza attiva li jisimha deferasirox. Huwa kelatur tal-ħadid li hija mediċina li tintuża biex tneħħi l-ħadid żejjed mill-ġisem (kundizzjoni magħrufa bħala tagħbija żejda tal-ħadid). Dan jaqbad u jneħħi l-ħadid żejjed, li mbagħad jitneħħa fil-parti l-kbira mal-ippurgar.

**Għal xiex jintuża EXJADE**

Pazjenti li jsofru minn ċerti tipi ta’ anemiji (per eżempju talessimja, mard tas-*sickle cell* jew sindromi majlodisplastiċi (MDS - *myelodysplastic syndromes*)) jista’ jkollhom bżonn trasfużjonijiet tad-demm ripetuti. Madankollu, meta jingħataw trasfużjonijiet tad-demm repetuti, dan jista’ jwassal għall-akkumulazzjoni ta’ ħadid żejjed. Dan għaliex id-demm fih il-ħadid u ġismek m’għandux mekkaniżmu naturali sabiex ineħħi l-ħadid żejjed li tieħu bit-trasfużjonijiet tad-demm. F’pazjenti b’sindromi ta’ talissimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni, tista’ tiżviluppa tagħbija żejda ta’ ħadid matul iż-żmien, l-aktar minħabba żieda fl-assorbiment ta’ ħadid mid-dieta b’reazzjoni għall-ammont baxx ta’ ċelloli tad-demm. Maż-żmien, il-ħadid żejjed jista’ jagħmel il-ħsara f’organi importanti bħal ma huma l-fwied u l-qalb. Mediċini li jissejħu *kelaturi tal-ħadid* jintużaw sabiex jitneħħa l-ħadid żejjed u tnaqqas ir-riskju li dan jagħmel ħsara lill-organi.

EXJADE jintuża għall-kura ta’ tagħbija żejda kronika tal-ħadid ikkawżata minn trasfużjonijiet tad-demm frekwenti f’pazjenti ta’ 6 snin jew akbar li jsofru minn beta-talessimja maġġuri.

EXJADE jintuża wkoll għat-trattament ta’ tagħbija żejda ta’ ħadid meta terapija b’deferoxamine tkun kontraindikata jew inadegwata f’pazjenti li jsofru minn beta-talessimja maġġuri li jkollhom tagħbija żejda tal-ħadid kawżata minn trasfużjonijiet mhux frekwenti, f’pazjenti li jsofru minn forom oħrajn ta’ anemiji, u fi tfal ta’ bejn 2 u 5 snin.

EXJADE jintuża wkoll meta t-terapija b’deferoxamine hi kontraindikata jew mhijiex xierqa biex jittratta pazjenti li għandhom 10 snin jew aktar li għandhom tagħbija żejda ta’ ħadid assoċjata mas-sindromi ta’ talessimja tagħhom, imma li mhumiex dipendenti fuq trasfużjoni.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu EXJADE**

**Tiħux EXJADE**

* jekk inti allerġiku għal deferasirox jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6). Jekk dan jgħodd għalik, **għid lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu EXJADE**. Jekk taħseb li tista’ tkun allerġiku/a ħu parir tat-tabib tiegħek.
* jekk tbati minn mard ħafif jew akut tal-kliewi.
* jekk bħal issa qed tieħu kwalunkwe mediċina oħra li hija kelatur tal-ħadid.

**EXJADE mhuwiex irrakkomandat**

* jekk inti qiegħed/da fi stadju avvanzat ta’ sindrome majelodisplastiku (MDS; tnaqqis fil-produzzjoni ta’ ċelloli bojod mill-mudullun) jew għandek kanċer avvanzat.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu EXJADE:

* jekk għandek xi problema tal-kliewi jew tal-fwied
* jekk għandek xi problema tal-qalb minħabba tagħbija żejda tal-ħadid.
* jekk tinnota tnaqqis konsiderevoli fl-ammont ta’ awrina li tgħaddi (sinjal ta’ problema fil-kliewi).
* jekk tiżviluppa raxx sever, jekk tbati biex tieħu n-nifs u sturdament jew nefħa l-aktar tal-wiċċ u l-griżmejn (sinjali ta’ reazzjoni allerġika severa, ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji li jista’ jkollu").
* jekk ikollok kombinazzjoni ta’ kwalunkwe wieħed mis-sintomi li ġejjin: raxx, ġilda ħamra, nfafet fix-xofftejn, fl-għajnejn jew fil-ħalq, tqaxxir fil-ġilda, deni qawwi, sintomi li jixbħu lil dawk tal-influwenza, tkabbir tal-glandoli limfatiċi (sinjali ta’ reazzjoni qawwija fil-ġilda), ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji li jista’ jkollu").
* jekk tħoss taħlita ta’ ngħas, uġigħ fin-naħa tal-lemin ta’ fuq tal-addome, sfurija jew żieda fl-isfurija tal-ġilda tiegħek jew ta’ għajnejk u l-awrina tiskura (sinjali ta’ problemi tal-fwied).
* jekk ikollok diffikultà biex taħseb, tiftakar informazzjoni, jew issolvi problemi, tħossok anqas fuq tiegħek jew konxju ta’ x’qed jiġri madwarek jew tħossok ħafna bi ngħas bi ftit enerġija (sinjali ta’ livell għoli ta’ ammonja fid-demm tiegħek, li jistgħu jkunu assoċjati ma’ problemi fil-fwied jew fil-kliewi, ara wkoll is-sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli”).
* jekk tirremetti d-demm u/jew ikollok ippurgar skur.
* jekk tħoss uġigħ addominali ta’ spiss, l-aktar wara l-ikel jew wara li tkun ħadt EXJADE.
* jekk tħoss ħruq ta’ stonku ta’ spiss.
* jekk għandek livell baxx ta’ plejtlits jew ta’ ċelloli bojod tad-demm fir-riżultat tat-test tad-demm tiegħek.
* jekk għandek vista mċajpra.
* jekk għandek dijarrea jew qed tirremetti.

Jekk kwalunkwe wieħed minn dawn jgħodd għalik, għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel.

**Monitoraġġ tal-kura tiegħek b’EXJADE**

Waqt il-kura jridu jsirulek testijiet tad-demm u tal-awrina b’mod regolari. B’dawn ikun hemm monitoraġġ tal-ammont ta’ ħadid f’ġismek (il-livell ta’ *ferritin* fid-demm) sabiex isir magħruf kemm qed jaħdem tajjeb EXJADE. Bit-testijiet, ikun hemm ukoll monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi (livell tal-kreatinina fid-demm, preżenza ta’ proteina fl-awrina) u tal-fwied (livell ta' transaminases fid-demm). It-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn li tagħmel bijopsija tal-kliewi, jekk jissuspetta li qed issir ħsara sinjifikanti lill-kliewi. Jista’ jkollok ukoll testijiet bl-MRI (immaġini ta’ reżonanza manjetika) li jiddeterminaw l-ammont ta’ ħadid fil-fwied tiegħek. B’dawn it-testijiet, it-tabib tiegħek ikun jista’ jiddeċiedi x’doża ta’ EXJADE l-aktar tgħodd għalik u juża wkoll dawn it-testijiet biex jiddeċiedi meta għandek tieqaf tieħu EXJADE.

Il-vista u s-smigħ tiegħek se jkunu eżaminati kull sena waqt il-kura bħala miżura ta’ prekawzjoni.

**Mediċini oħra u EXJADE**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra. Dawn jinkludu b’mod partikolari:

* kelaturi tal-ħadid oħrajn, li m’għandhomx jittieħdu ma’ EXJADE,
* antaċidi (mediċini użati biex jittrattaw il-ħruq ta’ stonku) li fihom l-aluminju, li m’għandhomx jittieħdu fl-istess ħin tal-ġurnata bħal EXJADE,
* ciclosporin (jintuża biex jiġi evitat li l-ġisem jirriġetta organu trapjantat jew għal kondizzjonijiet oħra, bħall-artrite rewmatika jew dermatite atopika),
* simvastatin (jintuża biex ibaxxi l-kolesterol),

- ċerti mediċini li jtaffu l-uġigħ jew għal kontra l-infjammazzjonijiet (eż. aspirina, ibuprofen, kortikosterojdi),

- bisfosfonati orali (użati għall-kura ta’ osteoporożi),

* mediċini antikoagulanti (użati għall-prevenzjoni jew għall-kura tal-għaqid tad-demm),
* sustanzi li jintuzaw bħala kontraċettivi ormonali (mediċini li jikkontrollaw it-twelid),
* bepridil, ergotamine (użati għall-problemi tal-qalb u emigranja),
* repaglinide (użat għall-kura tad-dijabete),
* rifampicin (użat għall-kura ta’ tuberkolożi),
* phenytoin, phenobarbital, carbamazepine (użati għall-kura tal-epilessija),
* ritonavir (użat għall-kura ta’ infezzjoni b’HIV),
* paclitaxel (użat għall-kura tal-kanċer),
* theophylline (użat biex jikkura mard respiratorju bħall-ażma),

- clozapine (użat biex jikkura disturbi psikjatriċi bħal skizofrenja),

- tizanidine (użat bħala rilassant tal-muskoli),

* cholestyramine (użat biex ibaxxi l-livelli tal-kolesterol fid-demm),
* busulfan (użat bħala trattament qabel it-trapjant sabiex jinqered il-mudullun oriġinali qabel it-trapjant),
* midazolam (użat biex itaffi l-ansjetà u/jew il-problemi fl-irqad).

Jista’ jkun hemm il-ħtieġa għal testijiet addizzjonali sabiex jiġu ssorveljati l-livelli tad-demm ta’ xi wħud minn dawn il-mediċini.

**Persuni anzjani (li għandhom 65 sena jew aktar)**

EXJADE jista’ jintuża minn persuni li għandhom 65 sena jew aktar bl-istess doża tal-adulti l-oħrajn. Pazjenti anzjani jistgħu jkollhom aktar effetti sekondarji (b’mod partikulari dijarrea) minn pazjenti iżgħar fl-età. Huma għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib mit-tabib tagħhom għal effetti sekondarji li jistgħu jkunu jeħtieġu aġġustament fid-doża.

**Tfal u adolexxenti**

EXJADE jista’ jintuża minn tfal u adolexxenti li qed jirċievu trasfużjonijiet regolari tad-demm li għandhom minn sentejn ’il fuq u fi tfal u adolexxenti li mhux qed jirċievu trasfużjonijiet regolari tad-demm li għandhom 10 snin u aktar. Hekk kif ikun qed jikber il-pazjent, it-tabib jibdel id-doża.

EXJADE mhuwiex irrakkomandat għal tfal li għandhom anqas minn sentejn.

**Tqala u treddigħ**

Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Mhux rakkomandat li EXJADE jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar.

Jekk bħalissa qed tuża kontraċettivi ormonali sabiex tipprevjeni t-tqala, għandek tuża tip ta’ kontraċezzjoni addizzjonali jew differenti (eż. kondom), minħabba li EXJADE jista’ jnaqqas l-effettività tal-kontraċettivi ormonali.

Treddigħ mhux rakkomandat waqt kura b’EXJADE.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Jekk tħossok sturdut wara li tieħu EXJADE, m’għandekx issuq jew tagħmel użu minn għodda jew magni sakemm terġa’ tħossok normali.

**EXJADE fih sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull qartas, jiġifieri essenzjalment ‘ħielsa mis-sodium’.

**3. Kif għandek tieħu EXJADE**

Tabib bl-esperjenza fit-trattament ta’ tagħbija ta’ ħadid minħabba trasfużjonijiet tad-demm se josserva t-trattament b’EXJADE.

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

**Kemm għandek tieħu EXJADE**

Id-doża ta’ EXJADE hija marbuta mal-piż tal-ġisem għal pazjenti kollha. It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża li għandek bżonn u jgħidlek kemm għandek tieħu qratas kuljum.

* Fil-bidu tal-kura, għal EXJADE granijiet id-doża tal-bidu għal pazjenti li jingħataw trasfużjonijiet tad-demm b’mod regolari ħafna drabi tkun 14 mg għal kull kilogramma tal-piż tal-ġisem kuljum. Doża ogħla jew aktar baxxa tista’ tkun rakkomandata mit-tabib tiegħek skont il-ħtiġijiet individwali tiegħek.
* Id-doża normali ta’ kuljum għal EXJADE granijiet mat-tnedija tat-trattament għal pazjenti li mhux qed jirċievu trasfużjonijiet regolari ta’ demm hi ta’ 7 mg għal kull kilo li jiżen il-ġisem.
* Skont kif ikun ir-rispons tiegħek għall-kura, it-tabib tiegħek jista’ jibdel id-doża tiegħek għal waħda ogħla jew aktar baxxa.
* L-aktar doża għolja rakkomandata għal EXJADE granijiet hija:
* 28 mg għal kull kilogramma tal-piż tal-ġisem kuljum għal pazjenti li jirċievu trasfużjonijiet regolari ta’ demm,
* 14 mg għal kull kilo li jiżnu għal pazjenti adulti li mhumiex jirċievu trasfużjonijiet regolari ta’ demm,
* 7 mg għal kull kilo li jiżnu għal tfal u adolexxenti li mhumiex jirċievu trasfużjonijiet regolari ta’ demm.

F’xi pajjiżi, deferasirox jista’ jkun disponibbli wkoll bħala pilloli li jinxterdu, magħmula minn manifatturi oħra. Jekk inti qed taqleb minn pilloli li jinxerdu bħal dawn għal EXJADE granijiet, id-doża tiegħek se tinbidel. It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża li teħtieġ u jgħidlek kemm-il pakkett ta’ granuli trid tieħu kuljum.

**Meta għandek tieħu EXJADE**

* Ħu EXJADE darba waħda fil-ġurnata, kuljum, bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin tal-jum.
* Ħu EXJADE granijiet ma’ ikla ħafifa jew fuq stonku vojt.

Li tieħu EXJADE fl-istess ħin tal-ġurnata jgħinek ukoll tiftakar meta għandek tieħu l-mediċina.

EXJADE granijiet għandhom jittieħdu billi d-doża sħiħa tinxtered fuq ikel artab bħal jogurt jew zalza tat-tuffieħ (puré tat-tuffieħ). L-ikel għandu jittieħed immedjatament u kompletament. Taħżinx għal użu aktar tard.

**Kemm għandek iddum tieħu EXJADE**

**Għandek tkompli tieħu EXJADE kuljum sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.** Din hija kura li tieħu fit-tul, u tista’ ddum ix-xhur jew is-snin. It-tabib tiegħek ikun qed isegwi l-kundizzjoni tiegħek biex jara li l-kura qed ikollha l-effett mixtieq (ara wkoll sezzjoni 2: “Monitoraġġ tal-kura tiegħek b’EXJADE”).

Jekk għandek xi mistoqsijiet fuq kemm għandek iddum tieħu EXJADE, kellem lit-tabib tiegħek.

**Jekk tieħu EXJADE aktar milli suppost**

Jekk ħadt wisq EXJADE, jew jekk xi ħadd jieħu l-granijiet tiegħek bi żball, kellem it-tabib tiegħek jew l-isptar malajr kemm jista’ jkun. Uri lit-tabib il-pakkett tal-granijiet. Jista’ jkun hemm bżonn kura medika urġenti. Taf iġġarrab effetti bħalma huma wġigħ fl-addome, dijarea, dardir u rimettar u problemi fil-kliewi jew il-fwied li jafu jkunu serji.

**Jekk tinsa tieħu EXJADE**

Jekk taqbiżlek doża, ħudha malli tiftakar f’dik il-ġurnata. Ħu d-doża li jmissek hekk kif skedat. M’għandekx tieħu doża doppja il-ġurnata ta’ wara biex tpatti għal granijiet li tkun insejt tieħu.

**Jekk tieqaf tieħu EXJADE**

M’għandekx tieqaf tieħu EXJADE sakemm ma jgħidlekx it-tabib. Jekk twaqqafha, il-ħadid żejjed li għandek f’ġismek ma jibqax jitneħħa (ara wkoll is-sezzjoni hawn fuq “Kemm għandek iddum tieħu EXJADE”).

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd. Ħafna mill-effetti sekondarji huma ħfief għal moderati u ġeneralment jgħaddu wara ftit ġranet jew ġimgħat tal-kura.

**Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji u jkollhom bżonn attenzjoni medika immedjata.**

*Dawn l-effetti sekondarji huma meqjusa bħala mhux komuni (jistgħu jaffettwaw persuna f’kull 100) jew rari (jistgħu jaffettwaw persuna f’1 000).*

* Jekk ikollok raxx qawwi, jew tbati biex tieħu n-nifs u sturdament jew nefħa l-aktar tal-wiċċ u l-griżmejn (sinjali ta’ allerġija severa),
* Jekk ikollok kombinazzjoni ta’ kwalunkwe wieħed mis-sintomi li ġejjin: raxx, ġilda ħamra, infafet fix-xofftejn, fl-għajnejn jew fil-ħalq, taqxir tal-ġilda, deni qawwi, sintomi li jixbħu lil dawk tal-influwenza, tkabbir tal-glandoli limfatiċi (sinjali ta’ reazzjonijiet qawwija fil-ġilda),
* Jekk tinnota li l-awrina li tgħaddi naqset b’mod sostanzjali (sinjal ta’ problema fil-kliewi),
* Jekk tħoss taħlita ta’ tħeddil, uġigħ fil-parti ta’ fuq tan-naħa tal-lemin tal-addome, sfurija jew żieda fl-isfurija tal-ġilda tiegħek jew ta’ għajnejk u awrina skura (sinjali ta’ problemi fil-fwied),
* jekk ikollok diffikultà biex taħseb, tiftakar informazzjoni, jew issolvi problemi, tħossok anqas fuq tiegħek jew konxju ta’ x’qed jiġri madwarek jew tħossok ħafna bi ngħas bi ftit enerġija (sinjali ta’ livell għoli ta’ ammonja fid-demm tiegħek, li jistgħu jkunu assoċjati ma’ problemi fil-fwied jew fil-kliewi u jwasslu għal tibdil fil-mod kif jiffunzjona moħħok).
* Jekk tirremetti d-demm jew tipporga iswed,
* Jekk tħoss uġigħ fl-addome ta’ spiss, l-aktar wara l-ikel jew wara li tkun ħadt EXJADE,
* Jekk tħoss ħruq ta’ stonku ta’ spiss,
* Jekk titlef parti mill-vista,
* Jekk tħoss uġigħ sever fin-naħa ta’ fuq tal-istonku (pankreatite),

**tkomplix tieħu din il-mediċina u għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel.**

**Xi effetti sekondarji jistgħu jsiru serji.**

*Dawn l-effetti sekondarji mhumiex komuni.*

* Jekk tibda ma tarax ċar jew tara mċajpar,
* Jekk tibda tonqos mis-smigħ,

**għid lit-tabib tiegħek malajr kemm jista’ jkun.**

**Effetti sekondarji oħrajn**

*Komuni ħafna (jistgħu jolqtu aktar minn persuna waħda f’kull 10)*

* Tibdil fit-testijiet tal-funzjoni tal-kliewi.

*Komuni (jistgħu jolqtu persuna waħda f’kull 10)*

* Mard gastrointestinali, bħal dardir, rimettar, dijarea, uġigħ ta’ żaqq, nefħa, stitikezza, indiġestjoni
* Raxx
* Uġigħ ta’ ras
* Disturb fir-riżultati ta’ testijiet tal-funzjoni tal-fwied
* Ħakk
* Disturb fir-riżultat tat-test tal-awrina (proteina fl-awrina)

Jekk xi waħda minn dawn tolqtok bil-qawwi, għid lit-tabib tiegħek.

*Mhux komuni (jistgħu jolqtu sa persuna waħda f’kull 100)*

* Sturdament
* Deni
* Uġigħ fil-grieżem
* Nefħa tad-driegħ jew tas-saqajn.
* Tibdil fil-lewn tal-ġilda
* Ansjetà
* Disturbi fl-irqad
* Għeja

Jekk tħoss xi waħda minn dawn b’mod qawwi, għid lit-tabib tiegħek.

*Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli)*

* Tnaqqis fin-numru ta’ċelluli involuti fit-tgħaqqid tad-demm (tromboċitopenija), fl-għadd ta’ ċelluli ħomor tad-demm (anemija aggravata), fl-għadd ta’ ċelluli bojod tad-demm (newtropenija) jew fl-għadd ta’ kull tip ta’ ċelluli tad-demm (panċitopenija)
* Jaqa’ x-xagħar
* Ġebla fil-kliewi
* Awrina toħroġ ftit
* Tiċrita fl-istonku jew fil-kisja tal-imsaren li tista’ tkun bl-uġigħ u tikkawża dardir
* Uġigħ sever fin-naħa ta’ fuq tal-istonku (pankreatite)
* Livell mhux normali ta’ aċdu fid-demm

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen EXJADE**

* Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
* Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-qartas u fuq il-kartuna wara EXP/JIS. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.
* M’għandek tuża l-ebda pakkett li jkollu xi ħsara jew li juri li kien imbagħbas.
* Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih EXJADE**

Is-sustanza attiva hi deferasirox.

* Kull qartas ta’ EXJADE 90 mg granijiet fih 90 mg deferasirox.
* Kull qartas ta’ EXJADE 180 mg granijiet fih 180 mg deferasirox.
* Kull qartas ta’ EXJADE 360 mg granijiet fih 360 mg deferasirox.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose; crospovidone; povidone; magnesium stearate; colloidal anhydrous silica u poloxamer.

**Kif jidher EXJADE u l-kontenut tal-pakkett**

EXJADE granijiet jiġi bħala granijiet bojod għal kważi bojod fi qratas.

Kull pakkett fih 30 qartas.

Xi qawwiet jista’ jkun li ma jkunux disponibbli f’pajjiżek

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

**Manifattur**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764

08013 Barcelona

Spanja

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Il-Ġermanja

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nuremberg

Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf.: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**  Novartis Finland Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200 |
| **Κύπρος**  Novartis Pharma Services Inc.  Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**  Novartis Sverige AB  Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**  SIA Novartis Baltics  Tel: +371 67 887 070 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: [https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/)