Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Exjade, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMEA/H/C/000670/II/0090).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/exjade>

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

C:\Users\horemansk\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Word\BT_1000x858px.pngAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţii adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

EXJADE 90 mg comprimate filmate

EXJADE 180 mg comprimate filmate

EXJADE 360 mg comprimate filmate

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

EXJADE 90 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține deferasirox 90 mg.

EXJADE 180 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține deferasirox 180 mg.

EXJADE 360 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține deferasirox 360 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat

EXJADE 90 mg comprimate filmate

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albastru deschis, cu margini rotunjite şi marcate („NVR” pe o faţă şi „90” pe cealaltă faţă). Dimensiunile aproximative ale comprimatelor 10,7 mm x 4,2 mm.

EXJADE 180 mg comprimate filmate

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albastru mediu, cu margini rotunjite şi marcate („NVR” pe o faţă şi „180” pe cealaltă faţă). Dimensiunile aproximative ale comprimatelor 14 mm x 5,5 mm.

EXJADE 360 mg comprimate filmate

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albastru închis, cu margini rotunjite şi marcate („NVR” pe o faţă şi „360” pe cealaltă faţă). Dimensiunile aproximative ale comprimatelor 17 mm x 6,7 mm.

**4. Date clinice**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

EXJADE este indicat pentru tratamentul supraîncărcării cronice cu fier secundară transfuziilor de sânge frecvente (≥7 ml masă eritrocitară/kg şi lună) la pacienţii cu beta-talasemie majoră, cu vârsta de 6 ani sau mai mult.

De asemenea, EXJADE este indicat pentru tratamentul supraîncărcării cronice cu fier secundară transfuziilor de sânge atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat la următoarele grupe de pacienţi:

* la pacienţii copii şi adolescenţi cu beta-talasemie majoră, cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge (≥7 ml masă eritrocitară /kg şi lună), cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani,
* la pacienţii adulţi şi copii şi adolescenţi cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge ocazionale (<7 ml masă eritrocitară/kg şi lună), cu vârsta de 2 ani sau mai mult,
* la pacienţii adulţi şi copii şi adolescenţi cu alte anemii, cu vârsta de 2 ani sau mai mult.

De asemenea, EXJADE este indicat pentru tratamentul supraîncărcării cronice cu fier care necesită tratament de chelare atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat, la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii, cu vârsta de 10 ani şi peste această vârstă.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul cu EXJADE trebuie iniţiat şi continuat de medici cu experienţă în tratamentul supraîncărcării cronice cu fier.

Doze

Supraîncărcarea cu fier secundară transfuziilor de sânge şi sindroamele de talasemie independentă de transfuzii necesită doze diferite. Toţi medicii care intenţionează să prescrie EXJADE trebuie să se asigure că au primit şi sunt familiarizaţi cu materialul educaţional al medicului (Ghid pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii, care include şi o listă de verificare pentru medicul prescriptor).

*Supraîncărcarea cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge*

Dozele (exprimate în mg/kg corp) trebuie calculate şi rotunjite la cea mai apropiată valoare a unui comprimat întreg.

Trebuie procedat cu precauție în timpul terapiei de chelare pentru a reduce la minimum riscul de chelare excesivă la toți pacienții (vezi pct. 4.4).

În UE, medicamentele care conțin deferasirox sunt disponibile sub formă de comprimate filmate și comprimate pentru dispersie orală, comercializate sub diverse denumiri de marcă sub formă de generice alternative la EXJADE. Date fiind profilurile farmacocinetice diferite, este necesară o doză cu 30% mai mică de EXJADE comprimate filmate în comparație cu doza recomandată de EXJADE comprimate pentru dispersie orală (vezi pct. 5.1).

*Doza iniţială*

Se recomandă ca tratamentul să fie iniţiat după transfuzia a aproximativ 20 unităţi (aproximativ 100 ml/kg) de masă eritrocitară (ME) sau când, în urma monitorizării clinice, există dovezi ale supraîncărcării cronice cu fier (de exemplu concentraţia serică de feritină >1 000 µg/l) (vezi Tabelul 1).

**Tabelul 1 Dozele inițiale recomandate pentru supraîncărcarea cu fier secundară transfuziilor de sânge**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Doza inițială recomandată** | | | |
| **Feritină serică** |  | **Populația de pacienți** | **Doza inițială recomandată** |
| >1 000 µg/l | sau | Pacienții cărora li s-au administrat deja 20 unități (aproximativ 100 ml/kg) de ME. | **14 mg/kg/zi** |
| **Alte doze inițiale** | | | |
| **Populația de pacienți** | | | **Altă doză inițială** |
| Pacienţii care nu necesită reducerea nivelurilor de fier din organism şi cărora li s-a administrat, de asemenea, <7 ml/kg/lună de ME (aprox. <2 unități/luni pentru un adult). Răspunsul pacientului la tratament trebuie monitorizat şi trebuie luată în considerare o creştere a dozei dacă nu se obţine o eficacitate suficientă | | | 7 mg/kg/zi |
| Pacienţii care necesită reducerea nivelurilor de fier din organism şi cărora li s-a administrat, de asemenea, >14 ml/kg/lună de ME (aprox. >4 unități/lună pentru un adult). | | | 21 mg/kg/zi |
| Pacienții care sunt bine controlați prin tratamentul cu deferoxamină. | | | A treia doză de deferoxamină\* |
| \*O doză iniţială care reprezintă numeric de o treime din doza de deferoxamină (de exemplu, un pacient căruia i se administrează 40 mg/kg/zi de deferoxamină timp de 5 zile pe săptămână [sau echivalent] poate fi trecut la o doză zilnică iniţială de 14 mg/kg/zi de EXJADE comprimate filmate). Atunci când acest lucru are ca rezultat o doză zilnică <14 mg/kg, răspunsul pacientului trebuie monitorizat și trebuie luată în considerare o creștere a dozei dacă nu se obține o eficacitate suficientă (vezi pct. 5.1). | | | |

*Ajustarea dozei*

Se recomandă monitorizarea concentraţiei plasmatice a feritinei în fiecare lună şi ajustarea dozei de EXJADE comprimate filmate, dacă este necesar, la fiecare 3 până la 6 luni, pe baza tendinţei de evoluţie a concentraţiei plasmatice a feritinei (Tabelul 2). Ajustările dozei pot fi efectuate în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg/zi şi vor fi adaptate răspunsului terapeutic individual al fiecărui pacient şi obiectivelor terapeutice (menţinerea sau reducerea încărcării cu fier).

**Tabelul 2 Modificări recomandate ale dozelor pentru supraîncărcarea cu fier secundară transfuziilor de sânge**

|  |  |
| --- | --- |
| **Feritină serică (monitorizare lunară)** | **Ajustarea recomandată a dozei** |
| În mod persistent, >2 500 µg/l și fără să indice o tendință de scădere în timp | Se crește doza la fiecare 3 până la 6 luni în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg/zi.  **Doza maximă permisă este de 28 mg/kg/zi.**  Dacă se obţine doar un control foarte slab al hemosiderozei la doze de până la 21 mg/kg/zi, este posibil ca o creştere suplimentară (până la maximum 28 mg/kg/zi) să nu obţină un control satisfăcător şi pot fi luate în considerare opţiuni alternative de tratament.  Dacă nu se obţine un control satisfăcător la doze mai mari de 21 mg/kg/zi, tratamentul cu astfel de doze nu trebuie menţinut şi trebuie luate în considerare opţiuni alternative de tratament ori de câte ori este posibil. |
| >1 000 µg/l, dar în mod persistent ≤2 500 µg/l, cu o tendință de scădere în timp | Scădere a dozei la fiecare 3 până la 6 luni în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg/zi la pacienţii trataţi cu doze de >21 mg/kg/zi, până la atingerea ţintei de 500 până la 1 000 µg/l. |
| 500 - 1 000 µg/l (interval-țintă) | Scădere a dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg/zi la interval de 3 până la 6 luni pentru a menţine concentraţiile serice de feritină în intervalul-ţintă şi pentru a reduce la minimum riscul de suprachelare. |
| În mod constant, <500 µg/l | Se are în vedere întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4). |

Disponibilitatea datelor privind eficacitatea şi siguranţa pe termen lung din studii clinice efectuate cu EXJADE comprimate pentru dispersie orală utilizat la doze de peste 30 mg/kg (echivalent cu 21 mg/kg atunci când se administrează sub formă de comprimate filmate) este, în prezent, limitată (264 pacienţi urmăriţi pentru un interval mediu de 1 an după creşterea dozei). Nu se recomandă administrarea de doze mai mari de 28 mg/kg/zi deoarece nu există decât experienţă limitată în ceea ce priveşte administrarea dozelor care depăşesc această valoare (vezi pct. 5.1).

*Sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge*

Tratamentul de chelare trebuie început numai atunci când există dovezi ale supraîncărcării cu fier (concentraţia hepatică de fier [CHF] ≥5 mg Fe/g masă uscată [ms] sau concentraţia plasmatică a feritinei în mod consecvent >800 µg/l). CHF este metoda preferată de determinare a supraîncărcării cu fier şi trebuie utilizată oricând este disponibilă. Trebuie avută grijă în timpul tratamentului de chelare pentru a se reduce la minimum chelarea excesivă la toţi pacienţii (vezi pct. 4.4).

În UE, medicamentele care conțin deferasirox sunt disponibile sub formă de comprimate filmate și comprimate pentru dispersie orală, comercializate sub diverse denumiri de marcă sub formă de generice alternative la EXJADE. Date fiind profilurile farmacocinetice diferite, este necesară o doză cu 30% mai mică de comprimate filmate în comparație cu doza recomandată de EXJADE comprimate pentru dispersie orală (vezi pct. 5.1).

*Doza iniţială*

Doza zilnică iniţială recomandată de EXJADE comprimate filmate la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii este de 7 mg/kg corp/zi.

*Ajustarea dozei*

Se recomandă ca feritina plasmatică să fie monitorizată lunar pentru a se evalua răspunsul pacientului la terapie și a reduce la minimum riscul de chelare excesivă (vezi pct. 4.4). Ajustările recomandate ale dozei pentru sindroamele talasemice independente de transfuzii sunt rezumate în Tabelul 3.

**Tabelul 3 Modificări recomandate ale dozelor pentru talasemia independentă de transfuzii**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Feritină serică (monitorizare lunară)** |  | **Concentrația hepatică de fier (LIC)\*** | **Ajustarea recomandată a dozei** |
| În mod constant, >2 000 µg/l și fără să indice o tendință de scădere | sau | ≥7 mg Fe/g s.u. | Se crelte doza la un interval de 3 până la 6 luni, în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg/zi dacă pacientul tolerează bine medicamentul.  **Doza maximă permisă este de 14 mg/kg/zi pentru pacienţii adulţi şi 7 mg/kg/zi pentru pacienţii copii şi adolescenţi.**  Dozele mai mari de 14 mg/kg/zi nu sunt recomandate deoarece nu există experienţă privind administrarea unor doze mai mari decât acest nivel la pacienţii cu sindroame talasemice independente de transfuzii. |
| ≤2 000 µg/l | sau | <7 mg Fe/g s.u. | Se scade doza la un interval de 3 până la 6 luni, în trepte de la 3,5 până la 7 mg/kg/zi până la o doză de 7 mg/kg/zi (sau mai puţin) la pacienţii trataţi cu doze de >7 mg/kg/zi. |
| <300 µg/l | sau | <3 mg Fe/g s.u. | Tratamentul trebuie oprit odată ce a fost atins un nivel satisfăcător al ferului din organism. |
| Nu există date disponibile privind reluarea tratamentului la pacienţii care reacumulează ferul după ce au atins un nivel satisfăcător al ferului din organism şi, prin urmare, nu poate fi recomandată reluarea tratamentului. | | | |
| \*LIC este metoda preferată de determinare a supraîncărcării ferice. | | | |

La pacienţii atât copii și adolescenți, cât și adulți, cărora nu li s-a evaluat CHF, iar feritina plasmatică este ≤2 000 µg/l, doza de EXJADE comprimate filmate nu trebuie să depăşească 7 mg/kg/zi.

*Grupe speciale de pacienţi*

*Pacienţi vârstnici (≥65 ani)*

Recomandările privind dozele pentru vârstnici sunt identice cu cele descrise mai sus. În studii clinice, pacienţii vârstnici au prezentat o frecvenţă mai ridicată a reacţiilor adverse comparativ cu pacienţii mai tineri (în special diaree) şi trebuie monitorizaţi atent pentru decelarea reacţiilor adverse care pot necesita ajustarea dozei.

*Copii şi adolescenţi*

Supraîncărcarea cu fier secundară transfuziilor de sânge:

Recomandările privind dozele pentru copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 2 şi 17 ani, cu supraîncărcare de fier secundară transfuziilor de sânge, sunt identice cu cele pentru pacienţi adulţi (vezi pct. 4.2). Se recomandă ca valorile feritinei serice să fie monitorizate în fiecare lună pentru a se evalua răspunsul pacientului și a reduce la minimum riscul de chelare excesivă (vezi pct. 4.4). Trebuie avute în vedere modificările în timp ale greutăţii corporale a pacienţilor copii şi adolescenţi atunci când se calculează doza.

La copii cu supraîncărcare de fier secundară transfuziilor de sânge, cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani, expunerea este mai redusă decât la adulţi (vezi pct. 5.2). Ca urmare, la această grupă de vârstă poate fi necesară administrarea unor doze mai mari decât dozele necesare pentru adulţi. Cu toate acestea, doza iniţială trebuie să fie aceeaşi ca la adulţi, urmată de o stabilire treptată individuală a dozei.

Sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge:

La pacienţii copii şi adolescenţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge, doza de EXJADE comprimate filmate nu trebuie să depăşească 7 mg/kg/zi. La aceşti pacienţi, este esenţială monitorizarea valorii CHF şi feritinei pentru a evita chelarea excesivă (vezi pct. 4.4). Pe lângă evaluările lunare ale concentraţiei feritinei plasmatice, valoarea CHF trebuie monitorizată la fiecare trei luni, atunci când valoarea feritinei plasmatice este ≤800 µg/l.

Copii de la naştere până la vârsta de 23 luni:

Siguranţa şi eficacitatea EXJADE la copii începând de la naştere până la vârsta de 23 luni nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

*Pacienţi cu insuficienţă renală*

Nu s-a studiat administrarea EXJADE la pacienţii cu insuficienţă renală şi aceasta este contraindicată la pacienţii cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei <60 ml/minut. (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

*Pacienţi cu insuficienţă hepatică*

EXJADE nu este recomandat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasa C). La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (Child-Pugh clasa B), doza trebuie redusă considerabil, urmată de o creştere progresivă până la limita de 50% din doza recomandată pentru pacienții cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.4 şi 5.2), iar EXJADE trebuie utilizat cu precauţie la astfel de pacienţi. La toţi pacienţii trebuie monitorizată funcţia hepatică înaintea iniţierii tratamentului, la fiecare 2 săptămâni în timpul primei luni şi apoi în fiecare lună (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Comprimatele filmate trebuie înghițite cu puțină apă. Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele întregi, comprimatele filmate pot fi sfărâmate și administrate prin amestecarea dozei complete cu alimente moi, de exemplu, iaurt sau piure de mere. Doza trebuie administrată imediat și intregal și nu trebuie păstrată pentru utilizare ulterioară.

Comprimatele filmate trebuie administrate o dată pe zi, de preferință, la aceeași oră în fiecare zi, și pot fi administrate à jeun sau cu o masă ușoară (vezi pct. 4.5 și 5.2).

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Asocierea cu alte tratamente de chelare a ferului, deoarece nu s-a stabilit siguranţa unor astfel de asocieri (vezi pct. 4.5).

Pacienţi cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei <60 ml/minut.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Funcţia renală

S-a studiat administrarea deferasirox numai la pacienţii cu valoare iniţială a creatininemiei cuprinsă în intervalul normal corespunzător vârstei.

În timpul studiilor clinice, la aproximativ 36% din pacienţi, au apărut creşteri ale creatininemiei de >33% în ≥2 ocazii consecutive, uneori peste limita superioară a intervalului valorilor normale. Acestea au fost dependente de doză. La aproximativ două treimi dintre pacienţii care au prezentat creşteri ale creatininemiei, acestea au revenit sub 33% din valoare fără ajustarea dozei. La cealaltă treime, creşterea creatininemiei nu a răspuns de fiecare dată la reducerea dozei sau la întreruperea administrării. În unele cazuri, s-a observat numai o stabilizare a valorilor creatininei serice după scăderea dozei. În urma utilizării deferasirox după punerea pe piaţă s-au raportat cazuri de insuficienţă renală acută (vezi pct. 4.8). În unele cazuri după punerea pe piaţă, deteriorarea funcţiei renale a condus la insuficienţă renală care a necesitat dializă temporară sau permanentă.

Cauzele creşterii creatininemiei nu au fost elucidate. Ca urmare, trebuie acordată o atenţie deosebită monitorizării creatininemiei la pacienţii la care se administrează medicamente care deprimă funcţia renală şi la pacienţii cărora li se administrează doze mari de deferasirox şi/sau volume scăzute de transfuzie (<7 ml masă eritrocitară/kg şi lună sau <2 unităţi/lună pentru un adult). Deşi nu s-a observat o creştere a numărului evenimentelor adverse renale după creşterea dozei de EXJADE comprimate pentru dispersie orală la peste 30 mg/kg în cadrul studiilor clinice, nu poate fi exclus un risc mărit de evenimente adverse renale la administrarea de comprimate filmate în doze de peste 21 mg/kg.

Se recomandă determinarea creatininemiei de două ori înainte de iniţierea tratamentului. **Creatininemia, clearance-ul creatininei** (estimat pe baza formulei Cockcroft-Gault sau MDRD la adulţi şi a formulei Schwartz la copii şi adolescenţi) şi/sau concentraţiile plasmatice ale cistatinei C **trebuie monitorizate, anterior tratamentului, săptămânal în prima lună după iniţierea sau modificarea tratamentului cu EXJADE (inclusiv trecerea de la o formă la alta), şi după aceea, lunar**. Pacienţii cu afecţiuni renale preexistente sau pacienţii cărora li se administrează medicamente care deprimă funcţia renală pot prezenta un risc crescut pentru complicaţii. Este necesară precauţie pentru a se menţine o hidratare adecvată a pacienţilor la care apar diaree sau vărsături.

Au existat raportări după punerea pe piaţă privind apariţia acidozei metabolice care a apărut în timpul tratamentului cu deferasirox. Majoritatea acestor pacienţi au avut insuficienţă renală, tubulopatie renală (sindromul Fanconi) sau diaree, sau afecţiuni a căror complicaţie cunoscută este dezechilibrul acido-bazic. Dezechilibrul acido-bazic trebuie monitorizat după cum este indicat clinic la aceste categorii de pacienţi. Întreruperea tratamentului cu EXJADE trebuie avută în vedere la pacienţii care dezvoltă acidoza metabolică.

La pacienții tratați cu deferasirox, în special copii, după punerea pe piață, au fost raportate cazuri cu forme severe de tubulopatie renală (cum este sindromul Fanconi) și insuficiență renală, asociate cu modificări ale conștienței în contextul encefalopatiei hiperamonemice. Se recomandă să se aibă în vedere encefalopatia hiperamonemică și să se măsoare valorile amoniului la pacienții care dezvoltă modificări inexplicabile ale statusului mental în decursul tratamentului cu EXJADE.

**Tabelul 4 Ajustarea dozelor și întreruperea tratamentului pentru monitorizare renală**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Creatinină serică** |  | **Clearance-ul creatininei** |
| **Înaintea începerii tratamentului** | De două ori (2x) | și | O dată (1x) |
| **Contraindicat** |  |  | **<60 ml/minut** |
| **Monitorizare** |  |  |  |
| * Prima lună după începerea tratamentului sau modificarea dozei (inclusiv trecerea de la o formă la alta) | Săptămânal | și | Săptămânal |
| * Ulterior | Lunar | și | Lunar |
| **Scăderea dozei zilnice cu 7 mg/kg/zi** (formula comprimat filmat),  *dacă sunt observați următorii parametri renali la* ***două*** *vizite consecutive și nu pot fi atribuiți altor cauze* | | | | |
| Pacienți adulți | >33% peste media anterioară tratamentului | și | Scăderi <LNI\* (<90 ml/minut) |
| Pacienți copii și adolescenți | >LNS adecvată vârstei \*\* | și/sau | Scăderi <LNI\* (<90 ml/minut) |
| **După scăderea dozei, se întrerupe tratamentul dacă** | | | | |
| Adulți și copii și adolescenți | Rămâne >33% peste media anterioară tratamentului | și/sau | Scăderi <LNI\* (<90 ml/minut) |
| \*LNI: limita normală inferioară  \*\*LNS: limita normală superioară | | | | |  |

Tratamentul poate fi reînceput în funcție de contextul clinic individual.

Scăderea dozei sau întreruperea tratamentului pot fi, de asemenea, avute în vedere dacă apar anomalii ale valorilor marker-ilor funcției renale tubulare și/sau conform indicațiilor clinice:

• Proteinurie (trebuie efectuat un test înaintea tratamentului și, ulterior, lunar)

• Glicozurie la pacienți nediabetici și valori scăzute ale potasiului, fosfatului, magneziului sau uraților plasmatici, fosfaturie, aminoacidurie (se vor monitoriza, după cum este necesar).

Tubulopatia renală a fost raportată, în principal, la copii și adolescenți cu beta-talasemie, tratați cu EXJADE.

Pacienții trebuie trimiși la un specialist pe probleme renale și, ulterior, pot fi avute în vedere alte investigații de specialitate (cum este biopsie renală) dacă apar următoarele în ciuda scăderii dozei și întreruperii tratamentului:

• Creatinina plasmatică rămâne semnificativ crescută și

• Anomalii persistente ale valorii altui marker al funcției renale (de exemplu, proteinurie, sindromul Fanconi).

Funcţia hepatică

S-au observat creşteri ale valorilor testelor funcţionale hepatice la pacienţii trataţi cu deferasirox. După punerea pe piaţă au fost raportate cazuri de insuficienţă hepatică, dintre care unele au fost letale. La pacienții tratați cu deferasirox, în special copii, pot apărea forme severe, asociate cu modificări ale conștienței în contextul encefalopatiei hiperamonemice. Se recomandă să se aibă în vedere encefalopatia hiperamonemică și să se măsoare valorile amoniului la pacienții care dezvoltă modificări inexplicabile ale statusului mental în decursul tratamentului cu Exjade. Trebuie procedat cu precauție pentru a menține un nivel adecvat de hidratare la pacienții care prezintă evenimente de depleție de volum (cum sunt diareea sau vărsăturile), mai ales la copiii cu boală acută. Majoritatea raportărilor de insuficienţă hepatică s-au referit la pacienţi cu comorbidități grave, incluzând afecțiuni hepatice cronice preexistente (incluzând ciroză și hepatită C) și insuficiență multisistemică. Rolul deferasirox ca factor participant sau agravant nu poate fi exclus (vezi pct. 4.8).

Se recomandă să se verifice concentraţiile plasmatice ale transaminazelor, bilirubinei şi fosfatazei alcaline înainte de iniţierea tratamentului, la intervale de 2 săptămâni în prima lună şi apoi lunar. Dacă există o creştere persistentă şi progresivă a concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor, care nu poate fi pusă pe seama altor cauze, tratamentul cu EXJADE trebuie întrerupt. Odată clarificată cauza anomaliilor testelor funcţionale hepatice sau după revenirea la valori normale, poate fi avută în vedere reiniţierea cu precauţie a tratamentului cu o doză mai mică, urmată de o creştere treptată a dozei.

Nu se recomandă administrarea EXJADE la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 5.2).

**Tabelul 5 Rezumatul recomandărilor privind monitorizarea de siguranţă**

|  |  |
| --- | --- |
| **Test** | **Frecvenţă** |
| Creatinina serică | De două ori, anterior tratamentului.  Săptămânal, în timpul primei luni de tratament sau după modificarea dozei (inclusiv trecerea de la o formă la alta).  Ulterior, lunar. |
| Clearance al creatininei şi/sau cistatină C plasmatică | Anterior tratamentului.  Săptămânal, în prima lună de tratament sau după ajustarea dozei (inclusiv trecerea de la o formă la alta).  Ulterior, lunar. |
| Proteinurie | Anterior tratamentului  Ulterior, lunar |
| Alţi markeri ai funcţiei renale (cum sunt glicozuria la pacienţii fără diabet zaharat şi concentraţiile plasmatice reduse ale potasiului, fosfatului, magneziului sau uraţilor, fosfaturia, aminoaciduria) | La nevoie. |
| Transaminaze plasmatice, bilirubină, fosfatază alcalină | Anterior tratamentului.  La intervale de 2 săptămâni în timpul primei luni de tratament.  Ulterior, lunar. |
| Testare auditivă şi oftalmologică | Anterior tratamentului.  Ulterior, anual. |
| Greutate corporală, înălţime şi dezvoltare sexuală | Anterior tratamentului  Anual, la pacienţi copii şi adolescenţi. |

La pacienţii cu speranţă de viaţă redusă (de exemplu risc ridicat de sindroame mielodisplastice), în special când afecţiunile concomitente pot creşte riscul apariţiei evenimentelor adverse, efectul benefic al EXJADE poate fi limitat şi inferior riscurilor. În consecinţă, tratamentul cu EXJADE nu este recomandat la aceşti pacienţi.

Este necesară precauţie la administrarea la pacienţi vârstnici din cauza unei frecvenţe mai ridicate a reacţiilor adverse (mai ales diaree).

Datele la copii şi adolescenţi privind talasemia independentă de transfuziile de sânge sunt foarte limitate (vezi pct. 5.1). Ca urmare, tratamentul cu EXJADE trebuie monitorizat atent pentru a se identifica reacţiile adverse şi a se urmări încărcarea cu fier la copii şi adolescenţii. În plus, înainte de a trata cu EXJADE copiii cu supraîncărcare cu fier diagnosticaţi cu talasemie independentă de transfuziile de sânge, medicul trebuie să fie conştient de faptul că urmările pe termen lung ale expunerii la aceşti pacienţi nu sunt cunoscute în prezent.

Tulburări gastrointestinale

S-au raportat ulceraţii şi hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal superior, la pacienţi cărora li s-a administrat deferasirox, inclusiv copii şi adolescenţi. La unii dintre pacienţi s-au observat ulcere multiple (vezi pct. 4.8). Au existat raportări privind apariţia ulcerelor, complicate de perforaţie la nivel digestiv. De asemenea,au fost raportate hemoragii gastrointestinale letale, în special la pacienţi vârstnici care sufereau de afecţiuni maligne hematologice şi/sau număr redus de trombocite. Medicii şi pacienţii trebuie să fie permanent atenţi la apariţia semnelor şi simptomelor de ulceraţie şi hemoragie gastrointestinală în timpul terapiei cu EXJADE. În cazul ulceraţiei şi hemoragiei gastrointestinale, administrarea EXJADE trebuie întreruptă definitiv şi trebuie începute cu promptitudine o evaluare suplimentară şi tratament. Este necesară precauţie la pacienţii care utilizează EXJADE în asociere cu substanţe cu potenţial ulcerogen cunoscut, cum sunt AINS, corticosteroizi sau bifosfonaţi orali, la pacienţii cărora li se administrează anticoagulante şi la pacienţii al căror număr de trombocite se situează sub 50 000/mm3 (50 x 109/l) (vezi pct. 4.5).

Afecţiuni cutanate

Pot să apară erupţii cutanate în timpul tratamentului cu EXJADE. Erupţiile cutanate tranzitorii se remit spontan în majoritatea cazurilor. Atunci când poate fi necesară întreruperea tratamentului, tratamentul poate fi reintrodus după dispariţia erupţiei cutanate tranzitorii, cu o doză mai scăzută urmată de o creştere treptată a dozei. În cazurile severe, această reintroducere poate fi realizată în asociere cu administrarea de glucocorticoizi pe cale orală pentru o perioadă scurtă de timp. Au fost raportate reacţii adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză toxică epidermică (TEN) şi reacţie la medicament, însoţită de eozinofilie şi simptome sistemice (DRESS), care pot ameninţa viaţa sau pot fi letale. Dacă se suspectează RACS, administrarea EXJADE trebuie întreruptă şi nu trebuie reluată. La momentul prescrierii, pacienţii trebuie avertizaţi cu privire la semnele şi simptomele reacţiilor cutanate severe şi trebuie monitorizaţi cu atenţie.

Reacţii de hipersensibilitate

S-au raportat cazuri de reacţii de hipersensibilitate grave (cum sunt anafilaxie şi angioedem) la pacienţii cărora li s-a administrat deferasirox, debutul reacţiilor apărând în majoritatea cazurilor în prima lună de tratament (vezi pct. 4.8). Dacă apar astfel de reacţii, tratamentul cu EXJADE trebuie întrerupt şi trebuie instituit tratament medical adecvat. Din cauza riscului de apariție a șocului anafilactic, administrarea deferasirox nu trebuie reîncepută la pacienții care au prezentat o reacție de hipersensibilitate (vezi pct. 4.3).

Tulburări de vedere şi auditive

S-au raportat tulburări auditive (diminuarea auzului) şi oculare (opacifieri ale cristalinului) (vezi pct. 4.8). Astfel, înainte de începerea tratamentului şi, după aceea, la intervale regulate (la fiecare 12 luni) se recomandă control auditiv şi oftalmologic (inclusiv examenul fundului de ochi). Dacă se observă tulburări în timpul tratamentului, poate fi avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea administrării.

Tulburări hematologice

După punerea pe piaţă s-au raportat cazuri de leucopenie, trombocitopenie sau pancitopenie (sau agravarea acestor citopenii) şi anemie agravată la pacienţii cărora li s-a administrat deferasirox. Majoritatea acestor pacienţi aveau tulburări hematologice preexistente care sunt frecvent asociate cu probleme ale măduvei hematogene. Cu toate acestea, nu poate fi exclusă contribuţia sau rolul agravant al medicamentului. Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienţii care dezvoltă o citopenie inexplicabilă.

Alte consideraţii

Se recomandă monitorizarea lunară a concentraţiei plasmatice a feritinei pentru a evalua răspunsul pacientului la tratament și pentru a evita chelarea excesivă (vezi pct. 4.2). Se recomandă scăderea dozei sau monitorizarea atentă a funcției renale și hepatice și a valorilor de feritină în perioadele de tratament cu doze mari și atunci când valorile de fetitină sunt aproape de intervalul țintă. În cazul în care concentraţia plasmatică a feritinei scade constant sub 500 µg/l (în supraîncărcarea cu fier secundară transfuziilor de sânge) sau sub 300 µg/l (în sindroamele de talasemie independentă de transfuzii), trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

Rezultatele determinărilor creatininemiei, concentraţiilor plasmatice ale feritinei şi transaminazelor trebuie înregistrate şi evaluate periodic pentru stabilirea tendinţelor de evoluţie.

În cadrul a două studii clinice cu durata de până la 5 ani, creşterea şi dezvoltarea sexuală a pacienţilor copii şi adolescenţi trataţi cu deferasirox nu au fost afectate (vezi pct. 4.8). Cu toate acestea, ca măsură de precauţie generală în tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor, trebuie monitorizate, înaintea tratamentului și la intervale regulate (la fiecare 12 luni) greutatea corporală, înălţimea şi dezvoltarea sexuală.

Disfuncţia cardiacă este o complicaţie cunoscută a supraîncărcării severe cu fer. Trebuie monitorizată funcţia cardiacă în timpul tratamentului de lungă durată cu EXJADE la pacienţii cu supraîncărcare severă cu fer.

Excipienți

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat , adică practic „nu conţine sodiu”.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Nu a fost stabilită siguranţa administrării deferasirox în asociere cu alţi chelatori de fer. Prin urmare, acesta nu trebuie administrat în asociere cu alţi cu chelatori de fier (vezi pct. 4.3).

Interacţiuni cu alimente

Cmax a deferasirox comprimate filmate a crescut (cu 29%) atunci când a fost administrat împreună cu alimente cu conținut ridicat de grăsimi. Prin urmare, EXJADE comprimate filmate poate fi administrat fie în condiţii de repaus alimentar, fie cu o masă ușoară, preferabil la aceeaşi oră în fiecare zi (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Substanţe care pot scădea expunerea sistemică a EXJADE

Metabolizarea deferasirox depinde de enzimele UGT. În cadrul unui studiu la voluntari sănătoşi, administrarea concomitentă de deferasirox (doză unică de 30 mg/kg, formula comprimate pentru dispersie orală) şi a unui inductor UGT puternic, rifampicină (doze repetate de 600 mg/zi) a determinat o scădere a expunerii la deferasirox cu 44% (IÎ 90%: 37% - 51%). Prin urmare, utilizarea concomitentă de EXJADE cu inductori UGT puternici (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, ritonavir) poate determina o scădere a eficacităţii EXJADE. Trebuie monitorizată concentraţia plasmatică a feritinei pacientului în timpul şi după administrarea concomitentă, iar doza de EXJADE trebuie ajustată dacă este necesar.

Colestiramina a redus semnificativ expunerea la deferasirox în cadrul unui studiu farmacologic pentru a stabili gradul de recirculare enterohepatică (vezi pct. 5.2).

Interacţiune cu midazolam şi alte substanţe metabolizate de CYP3A4

Într-un studiu la voluntari sănătoşi, administrarea concomitentă de deferasirox comprimate pentru dispersie orală şi midazolam (un substrat test al CYP3A4) a determinat scăderea expunerii la midazolam cu 17% (IÎ 90%: 8% - 26%). În clinică, acest efect ar putea fi mai pronunţat. Ca urmare, din cauza unei posibile scăderi a eficacităţii, este necesară precauţie atunci când se asociază deferasirox cu substanţe metabolizate pe calea CYP3A4 (de exemplu ciclosporină, simvastatină, contraceptive hormonale, bepridil, ergotamină).

Interacţiune cu repaglinidă şi alte substanţe metabolizate de CYP2C8

În cadrul unui studiu la voluntari sănătoşi, administrarea concomitentă de deferasirox, ca inhibitor moderat al CYP2C8 (30 mg/kg zilnic, deferasirox, formula comprimate pentru dispersie orală), cu repaglinidă, un substrat al CYP2C8, administrată sub forma unei doze unice de 0,5 mg, a crescut ASC şi Cmax ale repaglinidei de aproximativ 2,3 ori (IÎ 90% [2,03-2,63]) şi, respectiv de 1,6 ori (IÎ 90% [1,42-1,84]). Întrucât nu a fost stabilită interacţiunea la doze de repaglinidă mai mari de 0,5 mg, utilizarea concomitentă de deferasirox şi repaglinidă trebuie evitată. Dacă această asociere se dovedeşte necesară, trebuie să se efectueze monitorizarea atentă clinică şi a glicemiei (vezi pct. 4.4). Nu se poate exclude o interacţiune între deferasirox şi alte substraturi ale CYP2C8, cum este paclitaxel.

Interacţiune cu teofilină şi alte substanţe metabolizate de CYP1A2

În cadrul unui studiu la voluntari sănătoşi, administrarea concomitentă de deferasirox ca inhibitor al CYP1A2 (doză repetată de 30 mg/kg/zi, formula comprimate pentru dispersie orală) şi teofilină substrat CYP1A2 (doză unică de 120 mg) a determinat o creştere a ASC a teofilinei cu 84% (IÎ 90%: 73% la 95%). Cmax la administrarea dozei unice nu a fost afectată, dar se anticipează să apară o creştere a Cmax a teofilinei în cazul administrării de lungă durată. Ca urmare, nu se recomandă utilizarea concomitentă de deferasirox cu teofilină. Dacă deferasirox şi teofilina se utilizează concomitent, trebuie avute în vedere monitorizarea concentraţiei de teofilină şi scăderea dozei de teofilină. Nu poate fi exclusă o interacţiune între deferasirox şi alte substraturi ale CYP1A2. Pentru substanţele care sunt metabolizate predominant pe calea CYP1A2 şi care au un indice terapeutic îngust (de exemplu clozapină, tizanidină), se aplică aceleaşi recomandări ca pentru teofilină.

Alte informaţii

Nu au fost efectuate studii specifice privind administrarea concomitentă a deferasirox cu medicamente antacide care conţin aluminiu. Deşi deferasirox are o afinitate mai scăzută pentru aluminiu decât pentru fer, nu se recomandă administrarea deferasirox comprimate în asociere cu medicamente antacide care conţin aluminiu.

Administrarea concomitentă a deferasirox cu substanţe care sunt cunoscute că au potenţial ulcerogen, cum sunt AINS (incluzând acidul acetilsalicilic în doze mari), corticosteroizii sau bifosfonaţii orali, poate creşte riscul toxicităţii gastrointestinale (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă a deferasirox cu anticoagulante poate, de asemenea, să crească riscul apariţiei hemoragiei gastrointestinale. Este necesară monitorizare clinică atentă atunci când deferasirox este administrat concomitent cu aceste medicamente.

Administrarea concomitentă de deferasirox și busulfan au determinat o creștere a expunerii la busulfan (ASC), dar mecanismul de interacțiune rămâne neclar. Dacă este posibil, trebuie efectuată o evaluare farmacocinetică (ASC, clearance) a unei doze de busulfan de testare pentru a permite ajustarea dozei.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Pentru deferasirox nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la gravide. Studiile la animale au evidenţiat unele efecte toxice asupra funcţiei de reproducere în cazul administrării de doze maternotoxice (vezi pct. 5.3). Riscul potenţial pentru om este necunoscut.

Ca măsură de precauţie, se recomandă să nu se utilizeze EXJADE în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar.

EXJADE poate scădea eficacitatea contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.5). Femeilor cu potenţial fertil li se recomandă utilizarea unor metode non‑hormonale suplimentare sau alternative de contracepţie atunci când utilizează EXJADE.

Alăptarea

În studiile la animale, s-a observat că deferasirox este eliminat rapid şi în proporţie mare în lapte. Nu s-au observat efecte asupra puilor. La om, nu se cunoaşte dacă deferasirox se elimină în lapte. Nu se recomandă alăptarea în timpul utilizării EXJADE.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea la om. La animale, nu s-au observat reacţii adverse asupra fertilităţii masculilor sau femelelor (vezi pct. 5.3).

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

EXJADE are influenţă mică asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienţii care prezintă reacţia adversă, mai puţin frecventă, de ameţeală trebuie să fie precauţi atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje (vezi pct. 4.8).

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumat al profilului de siguranţă

Cele mai frecvent raportate reacţii adverse în timpul tratamentului cronic din studiile clinice efectuate cu deferasirox, comprimate pentru dispersie orală, la pacienţii adulţi şi copii şi adolescenţi includ tulburări gastrointestinale (în principal greaţă, vărsături, diaree sau durere abdominală) şi erupţii cutanate. Diareea a fost raportată mai frecvent la pacienţii copii cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani şi la pacienţii vârstnici. Aceste reacţii sunt dependente de doză, majoritatea au intensitate uşoară până la moderată, sunt în general, tranzitorii şi, de regulă, se remit chiar dacă se continuă tratamentul.

În timpul studiilor clinice, creşteri ale creatininemiei dependente de doză au apărut la aproximativ 36% dintre pacienţi, deşi, în cele mai multe cazuri, aceasta a rămas în intervalul normal. S-au observat scăderi ale valorilor medii ale clearance-ului creatininei atât la pacienţii copii şi adolescenţi, cât şi la pacienţii adulţi, cu beta‑talasemie şi supraîncărcare cu fer, în timpul primului an de tratament, dar există dovezi conform cărora acestea nu au scăzut şi mai mult în anii ulteriori de tratament. Au fost raportate creşteri ale valorilor transaminazelor hepatice. Se recomandă scheme de monitorizare de siguranţă pentru parametrii renali şi hepatici. Sunt mai puţin frecvente tulburările auditive (diminuarea auzului) şi oculare (opacitatea cristalinului) şi, de asemenea, se recomandă examinări anuale (vezi pct. 4.4).

În asociere cu utilizarea EXJADE, au fost raportate reacţii adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză toxică epidermică (TEN) şi reacţie la medicament, însoţită de eozinofilie şi simptome sistemice (DRESS) (vezi pct. 4.4).

Lista sub formă de tabel a reacţiilor adverse

Reacţiile adverse sunt ordonate mai jos utilizând următoarea convenţie: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥1/1 000 şi <1/100); rare (≥1/10 000 şi <1/1 000); foarte rare (<1/10 000); cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

**Tabelul 6**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tulburări hematologice şi limfatice** | | | |
|  | Cu frecvenţă necunoscută: | Pancitopenie1, trombocitopenie1, anemie agravată1, neutropenie | |
| **Tulburări ale sistemului imunitar** | | | |
|  | Cu frecvenţă necunoscută: | Reacţii de hipersensibilitate (incluzând reacții anafilactice şi angioedem)1 | |
| **Tulburări metabolice şi de nutriţie** | | | |
|  | Cu frecvenţă necunoscută: | Acidoză metabolică1 | |
| **Tulburări psihice** | | | |
|  | Mai puţin frecvente: | Anxietate, tulburări ale somnului | |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | | | |
|  | Frecvente: | Cefalee | |
|  | Mai puţin frecvente: | Ameţeli | |
| **Tulburări oculare** | | | |
|  | Mai puţin frecvente: | Cataractă, maculopatie | |
|  | Rare: | Nevrită optică | |
| **Tulburări acustice şi vestibulare** | | | |
|  | Mai puţin frecvente: | Surditate | |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** | | | |
|  | Mai puţin frecvente: | Durere laringiană | |
| **Tulburări gastrointestinale** | | | |
|  | Frecvente: | Diaree, constipaţie, vărsături, greaţă, durere abdominală, distensie abdominală, dispepsie | |
|  | Mai puţin frecvente: | Hemoragie gastrointestinală, ulcer gastric (inclusiv ulcere multiple), ulcer duodenal, gastrită | |
|  | Rare: | Esofagită | |
|  | Cu frecvenţă necunoscută: | Perforare gastrointestinală1, pancreatită acută1 | |
| **Tulburări hepatobiliare** | | | |
|  | Frecvente: | Concentraţii plasmatice crescute ale transaminazelor hepatice | |
|  | Mai puţin frecvente: | Hepatită, colelitiază | |
|  | Cu frecvenţă necunoscută: | Insuficienţă hepatică1, 2 | |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** | | | |
|  | Frecvente: | Erupţie cutanată tranzitorie, prurit | |
|  | Mai puţin frecvente: | Tulburări de pigmentare | |
|  | Rare: | | Reacţie la medicament, însoţită de eozinofilie şi simptome sistemice (DRESS) |
|  | Cu frecvenţă necunoscută: | Sindrom Stevens-Johnson1, vasculită alergică 1, urticarie1, eritem polimorf1, alopecie1, necroliză toxică epidermică (TEN)1 | |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** | | | |
|  | Foarte frecvente: | Valori crescute ale creatininemiei | |
|  | Frecvente: | Proteinurie | |
|  | Mai puţin frecvente: | Tulburare tubulară renală2 (sindrom Fanconi dobândit), glicozurie | |
|  | Cu frecvenţă necunoscută: | Insuficienţă renală acută1, 2, nefrită tubulointerstiţială1, nefrolitiază, necroză tubulară renală1 | |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** | | | |
|  | Mai puţin frecvente: | Febră, edeme, fatigabilitate | |

1 Reacţii adverse raportate în timpul experienţei după punerea pe piaţă. Acestea provin din raportări spontane, pentru care nu este întotdeauna posibil să se determine frecvenţa exactă sau relaţia de cauzalitate cu expunerea la medicament.

2 Au fost raportate forme severe, asociate cu modificări ale conștienței în contextul encefalopatiei hiperamonemice.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

La aproximativ 2% dintre pacienţi s-a raportat apariţia calculilor biliari şi a tulburărilor biliare asociate. Creşteri ale valorilor concentraţiilor serice ale transaminazelor hepatice au fost raportate ca reacţie adversă medicamentoasă la 2% din pacienţi. Creşteri ale valorilor concentraţiilor serice ale transaminazelor mai mari de peste 10 ori limita superioară a intervalului valorilor normale, sugerând apariţia hepatitei, au fost mai puţin frecvente (0,3%). În timpul experienţei după punerea pe piaţă, s-a raportat insuficienţă hepatică, uneori letală, asociată cu deferasirox (vezi pct. 4.4). Au existat raportări după punerea pe piaţă privind apariţia acidozei metabolice. Majoritatea acestor pacienţi au avut insuficienţă renală, tubulopatie renală (sindromul Fanconi) sau diaree, sau afecţiuni a căror complicaţie cunoscută este dezechilibrul acido-bazic (vezi pct. 4.4). Au fost observate cazuri de pancreatită acută gravă, fără a fi documentate afecțiuni biliare existente. Similar tratamentului cu alţi chelatori ai ferului, la pacienţii trataţi cu deferasirox s-a observat mai puţin frecvent pierderea auzului pentru sunetele cu frecvenţe înalte şi apariţia opacifierii cristalinului (cataractă incipientă) (vezi pct. 4.4).

Clearance-ul creatininei în supraîncărcarea cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge

În cadrul unei metaanalize retrospective la 2 102 pacienţi adulţi şi copii şi adolescenţi cu beta-talasemie, cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge, trataţi cu deferasirox, comprimate pentru dispersie orală, în cadrul a două studii clinice randomizate şi a patru studii deschise cu durata de până la cinci ani, în timpul primului an de tratament s-a observat o scădere medie a clearance-ului creatininei de 13,2% la pacienţi adulţi (IÎ 95%: ‑14,4% la ‑12,1%; n=935) şi 9,9% (IÎ 95%: ‑11,1% la ‑8,6%; n=1 142) la pacienţi copii şi adolescenţi. La 250 pacienţi urmăriţi timp de până la cinci ani, nu s-a observat nicio scădere ulterioară a valorilor medii ale clearance-ului creatininei.

Studiu clinic la pacienţii cu sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge

În cadrul unui studiu cu durata de 1 an, efectuat la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii şi supraîncărcare cu fier (comprimate pentru dispersie orală la o doză de 10 mg/kg/zi), diareea (9,1%), erupţiile cutanate tranzitorii (9,1%) şi greaţa (7,3%) au fost cele mai frecvente reacţii adverse cauzate de medicament. Au fost raportate concentraţii plasmatice anormale ale creatininei şi valori anormale ale clearance-ului creatininei la 5,5%, respectiv 1,8% dintre pacienţi. Creşterile concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice mai mari de 2 ori față de valoarea iniţială şi de 5 ori limita normală superioară au fost raportate la 1,8% dintre pacienţi.

*Copii şi adolescenţi*

În cadrul a două studii clinice cu durata de până la 5 ani, creşterea şi dezvoltarea sexuală a pacienţilor copii şi adolescenţi trataţi cu deferasirox nu au fost afectate (vezi pct. 4.4).

Diareea este raportată mai frecvent la copii cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani decât la pacienţii mai în vârstă.

Tubulopatia renală a fost raportată, în principal, la copii şi adolescenţi cu beta-talasemie tratată cu deferasirox. În raportările de după punerea pe piață, un procentaj mare de cazuri de acidoză metabolică a apărut la copii în contextul sindromului Fanconi.

A fost raportată pancreatită acută, mai ales la copii și adolescenți.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Supradozaj**

Semnele timpurii de supradozaj acut sunt efecte digestive, cum sunt durere abdominală, diaree, greață și vărsături. Au fost raportate tulburări hepatice și renale, inclusiv cazuri de valori crescute ale enzimelor hepatice și creatininei, cu revenirea la normal după întreruperea definitivă a tratamentului. O doză unică, administrată în mod eronat, de 90 mg/kg a dus la apariția sindromului Fanconi, care s-a rezolvat după tratament.

Nu există un antidot specific pentru deferasirox. Pot fi indicate proceduri standard pentru abordarea terapeutică a supradozajului și tratament simptomatic, după cum este clinic adecvat.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: chelatori de fer, codul ATC: V03AC03.

Mecanism de acţiune

Deferasirox este un chelator activ cu administrare orală, foarte selectiv pentru fier (III). Este un ligand tridentat care leagă cu afinitate mare ferul, în proporţie de 2:1. Deferasirox favorizează eliminarea ferului, în principal în materiile fecale. Deferasirox are o afinitate scăzută pentru zinc şi cupru şi nu determină scăderea constantă a valorilor concentraţiilor plasmatice ale acestor metale.

Efecte farmacodinamice

Într-un studiu privind echilibrul metabolic al ferului la pacienţii adulţi cu talasemie cu supraîncărcare cu fer, administrarea deferasirox, în doze zilnice de 10, 20 şi 40 mg/kg (formula comprimate pentru dispersie orală), a determinat o valoare medie netă a excreţiei de 0,119, 0,329 şi, respectiv 0,445 mg Fe/kg/zi.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Au fost efectuate studii privind eficacitatea clinică a comprimatelor pentru dispersie orală cu EXJADE (denumit în continuare „deferasirox”). Comparativ cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală, doza de deferasirox comprimate filmate este cu 30% mai mică, valoarea dozei fiind rotunjită la cea a unui comprimat cu concentrația cea mai apropiată (vezi pct. 5.2).

S-a studiat administrarea deferasirox la 411 pacienţi adulţi şi adolescenţi (cu vârsta ≥ 16 ani) şi la 292 pacienţi copii şi adolescenţi (cu vârsta de 2 până la <16 ani) cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge. Dintre pacienţii copii şi adolescenţi, 52 aveau vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani. Afecţiunile subiacente care au necesitat transfuzii au inclus beta-talasemie, siclemie şi alte anemii congenitale şi dobândite (sindroame mielodisplazice [MDS], sindrom Diamond-Blackfan, anemie aplastică şi alte anemii foarte rare).

Tratamentul zilnic deferasirox, formula comprimate pentru dispersie orală, cu doze de 20 şi 30 mg/kg efectuat timp de un an la pacienţi adulţi şi copii şi adolescenţi cu beta-talasemie cărora li s-au efectuat frecvent transfuzii a determinat reduceri ale parametrilor concentraţiei totale de fier din organism; concentraţia hepatică de fier a fost redusă, în medie, cu aproximativ -0,4 şi, respectiv -8,9 mg Fe/g ficat (masă uscată biopsie (mu)), iar concentraţia plasmatică a feritinei a fost redusă, în medie, cu aproximativ -36 şi, respectiv -926 µg/l. În cazul administrării acestor doze similare, valorile raportului dintre cantitatea de fier excretată: aport de fier au fost de 1,02 (indicând echilibrul net al ferului) şi, respectiv 1,67 (indicând eliminarea netă a fierului). Deferasirox a indus răspunsuri similare la pacienţii cu supraîncărcare cu fier având alte tipuri de anemie. Administrarea de doze zilnice de 10 mg/kg (formula comprimate pentru dispersie orală) timp de un an a menţinut concentraţiei hepatică de fier şi a concentraţiei plasmatice a feritinei şi a indus un echilibru net al ferului la pacienţii cărora li se efectuează transfuzii ocazionale sau exsanguino-transfuzii. Concentraţia plasmatică a feritinei, evaluată prin monitorizare lunară, a evidenţiat modificări ale concentraţiei hepatice de fer, indicând faptul că tendinţa de evoluţie a concentraţiei plasmatice a feritinei poate fi utilizată pentru a monitoriza răspunsul terapeutic. Date clinice limitate (29 pacienţi cu funcţie cardiacă normală la momentul iniţial) obţinute prin utilizarea IRM indică faptul că tratamentul cu deferasirox 10-30 mg/kg/zi (formula comprimate pentru dispersie orală) timp de 1 an poate reduce, de asemenea, cantitatea de fier depozitată în inimă (în medie, valoarea T2\* din cadrul IRM a crescut de la 18,3 la 23,0 milisecunde).

Analiza principală a studiului pivot comparativ care a inclus 586 pacienţi cu beta-talasemie şi supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor nu a demonstrat non-inferioritatea deferasirox comprimate pentru dispersie orală faţă de deferoxamină în cadrul analizei populaţiei totale de pacienţi. Într-o analiză post-hoc a acestui studiu, a rezultat că, în subgrupul de pacienţi care prezentau concentraţii hepatice ale ferului ≥7 mg Fe/g mu trataţi cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală (20 şi 30 mg/kg) sau deferoxamină (35 până la ≥50 mg/kg), s-au obţinut criteriile de non-inferioritate. Cu toate acestea, la pacienţii cu concentraţii hepatice ale ferului <7 mg Fe/g mu trataţi cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală (5 şi 10 mg/kg) sau deferoxamină (20 până la 35 mg/kg), nu s-a putut stabili non-inferioritatea din cauza dezechilibrului de administrare a celor doi chelatori. Acest dezechilibru s-a produs deoarece pacienţilor trataţi cu deferoxamină li s-a permis să continue tratamentul cu doza utilizată înaintea studiului chiar dacă aceasta era mai mare decât doza specificată în protocol. Cincizeci şi şase de pacienţi cu vârstă sub 6 ani au fost incluşi în acest studiu pivot, iar la 28 dintre aceştia s-a administrat deferasirox comprimate pentru dispersie orală.

Conform rezultatelor studiilor preclinice şi clinice, a rezultat că deferasirox comprimate pentru dispersie orală ar putea fi la fel de activ ca deferoxamina atunci când este utilizat într-un raport al dozelor de 2:1 (adică o doză de deferasirox comprimate pentru dispersie orală care reprezintă numeric jumătate din doza de deferoxamină). Pentru deferasirox comprimate filmate, poate fi avut în vedere un raport de dozare de 3:1 (și anume, o doză de deferasirox comprimate filmate care, numeric, reprezintă o treime din doza de deferoxamină). Cu toate acestea, această recomandare de dozaj nu a fost evaluată prospectiv în studii clinice.

În plus, la pacienţii cu diverse tipuri rare de anemie sau cu siclemie, având concentraţii hepatice ale ferului ≥7 mg Fe/g mu, administrarea deferasirox comprimate pentru dispersie orală în doze de până la 20 şi 30 mg/kg a determinat o scădere a concentraţiei hepatice a ferului şi a concentraţiei plasmatice a feritinei comparabilă cu cea obţinută la pacienţii cu beta-talasemie.

A fost efectuat un studiu randomizat, controlat cu placebo, la 225 pacienți cu MDS (risc redus/intermediar-1) și supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge. Rezultatele acestui studiu sugerează faptul că există un impact negativ al deferasirox asupra supraviețuirii fără evenimente (SFE, un criteriu final compus, care include evenimente cardiace non-letale sau evenimente hepatice) și concentrațiilor plasmatice ale feritinei. Profilul de siguranță a corespuns studiilor anterioare efectuate la pacienții adulți cu MDS.

Într-un studiu observațional, cu durata de 5 ani, în care s-a administrat deferasirox la 267 copii cu vârsta cuprinsă între 2 și <6 ani (la înrolare), cu hemosideroză transfuzională, nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere clinic privind profilul de siguranță și tolerabilitate al Exjade la pacienții copii, cu vârsta cuprinsă între 2 și <6 ani, comparativ cu populația generală de pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta mai mare, inclusiv creșteri ale valorilor creatininemiei de >33% și peste limita normală superioară, în ≥2 ocazii consecutive (3,1%), și creșterea valorilor alanin aminotransferazei (ALT) de peste 5 ori limita normală superioară (4,3%). Au fost raportate evenimente unice de creștere a valorilor ALT și aspartat aminotransferazei la 20,0%, respectiv 8,3%, dintre cei 145 pacienți care au finalizat studiul.

Într-un studiu pentru evaluarea siguranței deferasirox comprimate filmate și comprimate pentru dispersie orală, 173 pacienți adulți, copii și adolescenți, cu talasemie dependentă de transfuziile de sânge sau sindrom mielodisplastic au fost tratați timp de 24 săptămâni. S-a observat un profil comparabil de siguranță pentru comprimate filmate și comprimate pentru dispersie orală.

A fost efectuat un studiu randomizat, deschis 1:1, la 224 pacienți copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 2 și <18 ani, cu anemie dependentă de transfuzii și supraîncărcare cu fer, pentru a evalua complianța la tratament, eficacitatea acestuia și siguranța deferasirox formula granulară comparativ cu formula comprimate pentru dispersie orală. Majoritatea pacienților (142, 63,4%) din studiu au avut beta-talasemie majoră, 108 (48,2%) pacienți nu au fost supuși anterior terapiei de chelare cu fier (TCF) (vârsta medie de 2 ani, 92,6% cu vârsta cuprinsă între 2 și <10 ani) și 116 (51,8%) au fost supuși anterior TCF (vârsta medie de 7,5 ani, 71,6% cu vâsta cuprinsă între 2 și <10 ani) fiind administrat anterior deferasirox la 68,1% dintre aceștia. În analiza primară efectuată la pacienții care nu au fost supuși anterior la TCF, după 24 de săptămâni de tratament, rata complianței a fost de 84,26% și 86,84% în brațul pacienților care au primit comprimate pentru dispersie orală, respectiv în brațul pacienților care au primit deferasirox granule, fără diferențe statistice semnificative. În mod similar, nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește modificările valorilor medii față de cele inițiale ale feritinei serice (FS) între cele două brațe de tratament (‑171,52 μg/l [IÎ 95%: ‑517,40, 174,36] pentru comprimate cu dispersie orală (DO) și 4,84 μg/l [IÎ 95%: ‑333,58, 343,27] pentru formulele granulare, diferența dintre valorile medii [granule - DO] 176,36 μg/l [IÎ 95%: ‑129,00, 481,72], valoarea p=0,25 în ambele cazuri). Studiul a concluzionat că eficacitatea tratamentului și complianța la tratament nu au fost diferite între brațele de tratament în care s-au administrat deferasirox granule și deferasirox comprimate pentru dispensie orală, la momente diferite în timp (24 și 48 săptămâni). Per total, profilul de siguranță a fost comparabil între formulele granulare și comprimate pentru dispersie orală.

La pacienţii cu sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge şi supraîncărcare cu fer, tratamentul cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală a fost evaluat în cadrul unui studiu cu durata de 1 an, randomizat, dublu orb, placebo controlat. Studiul a comparat eficacitatea a două scheme de tratament diferite cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală (doze iniţiale de 5 şi 10 mg/kg/zi, 55 pacienţi în fiecare braţ de tratament) şi eficacitatea placebo (56 de pacienţi). Studiul a inclus 145 de pacienţi adulţi şi 21 de pacienţi copii şi adolescenţi. Parametrul primar de eficacitate a fost modificarea concentraţiei hepatice de fier (CHF) de la valoarea iniţială la 12 luni de tratament. Unul dintre parametrii secundari de eficacitate a fost modificarea concentraţiei plasmatice de feritină de la valoarea iniţială la valoarea înregistrată în al patrulea trimestru. La doza iniţială de 10 mg/kg/zi, deferasirox comprimate pentru dispersie orală a determinat reduceri ale parametrilor concentraţiei totale de fier din organism. În medie, concentraţia hepatică de fier a scăzut cu 3,80 mg Fe/g ms la pacienţii trataţi cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală (doza iniţială 10 mg/kg/zi) şi a crescut cu 0,38 mg Fe/g ms la pacienţii trataţi cu placebo (p<0,001). În medie, concentraţia plasmatică de feritină a scăzut cu 222,0 µg/l la pacienţii trataţi cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală (doza iniţială 10 mg/kg/zi) şi a crescut cu 115 µg/l la pacienţii trataţi cu placebo (p<0,001).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

EXJADE comprimate filmate demonstrează o biodisponibilitate mai mare comparativ cu cea a EXJADE, formula comprimate pentru dispersie orală. După ajustarea concentrației, formula comprimate filmate (concentrație 360 mg) a fost echivalentă cu EXJADE comprimate pentru dispersie orală (concentrație 500 mg) în ce privește aria medie de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) în condiții de repaus alimentar. Cmax a crescut cu 30% (IÎ 90%: 20,3% ‑ 40,0%); totuși, analiza expunerii clinice/răspuns nu a evidențiat dovezi ale efectelor relevante din punct de vedere clinic al unei astfel de creșteri.

Absorbţie

Deferasirox (formula comprimate pentru dispersie orală) este absorbit după administrare orală, cu o valoare mediană a timpului până la atingerea concentraţiei plasmatice maxime (tmax) de aproximativ 1,5 până la 4 ore. Biodisponibilitatea absolută (ASC) pentru deferasirox (formula comprimate pentru dispersie orală) este de aproximativ 70% comparativ cu cea determinată de doza administrată intravenos. Nu a fost stabilită biodisponibilitatea absolută a formulei comprimate filmate. Biodisponibilitatea deferasirox comprimate filmate a fost cu 36% mai mare decât cea asociată comprimatelor pentru dispersie orală.

Un studiu privind efectul alimentelor, care a implicat administrarea comprimatelor filmate la voluntari sănătoși în condiții de repaus alimentar și împreună cu alimente cu conținut scăzut de grăsimi (conținut de grăsimi <10% din calorii) sau conținut ridicat de grăsimi (conținut de grăsimi >50% din calorii) a evidențiat faptul că ASC și Cmax au înregistrat o scădere ușoară după o masă cu conținut scăzut de grăsimi (cu 11%, respectiv 16%). După o masă cu conținut crescut de grăsimi, ASC și Cmax au crescut (cu 18%, respectiv 29%). Creșterile Cmax determinate de modificarea formulei administrate și de efectul mesei cu conținut ridicat de grăsimi pot fi aditive, prin urmare, se recomandă administrarea comprimatelor filmate fie în condiții de repaus alimentar, fie cu o masă ușoară.

Distribuţie

Deferasirox se leagă în proporţie mare (99%) de proteinele plasmatice, aproape exclusiv de albuminele plasmatice, şi are un volum de distribuţie redus, de aproximativ 14 litri la adulţi.

Metabolizare

Glucuronoconjugarea este principala cale de metabolizare a deferasirox, urmată de excreţia biliară. Este probabil să aibă loc deconjugarea glucuronoconjugaţilor în intestin şi reabsorbţia ulterioară (ciclu enterohepatic): într-un studiu la voluntari sănătoşi, administrarea de colestiramină după o doză unică de deferasirox a determinat reducere cu 45% a expunerii la deferasirox (ASC).

Deferasirox este, în principal, glucuronoconjugat pe calea UGT1A1 şi, într-o mai mică măsură, pe calea UGT1A3. Metabolizarea (oxidativă) catalizată de CYP450 a deferasirox-ului pare să aibă importanţă minoră la om (aproximativ 8%). *In vitro*, nu s-a observat inhibarea metabolizării deferasirox de către hidroxiuree.

Eliminare

Deferasirox şi metaboliţii săi sunt excretaţi, în principal, în materiile fecale (84% din doză). Excreţia renală a deferasirox şi metaboliţilor săi este minimă (8% din doză). Timpul mediu de înjumătăţire prin eliminare (t1/2) a variat între 8 şi 16 ore. Transportorii MRP2 şi MXR (BCRP) sunt implicaţi în excreţia biliară a deferasirox.

Liniaritate/Non-liniaritate

La starea de echilibru, valorile Cmax şi ASC0-24ore ale deferasirox cresc aproximativ liniar cu doza administrată. După administrarea de doze multiple, expunerea a crescut cu un factor de acumulare de 1,3 până la 2,3.

Caracteristici la pacienţi

*Pacienţi copii şi adolescenţi*

Expunerea totală la deferasirox observată la adolescenţi (cu vârsta de 12 până la ≤17 ani) şi copii (2 până la <12 ani) după administrarea de doze unice şi repetate a fost mai mică decât la pacienţii adulţi. La copiii cu vârsta mai mică de 6 ani expunerea a fost cu aproximativ 50% mai scăzută decât la adulţi. Deoarece doza este ajustată individual în funcţie de răspuns, nu se anticipează ca acest lucru să aibă consecinţe clinice.

*Sex*

Femeile prezintă o valoare mai redusă (cu 17,5%) a clearance-ului aparent al deferasirox faţă de bărbaţi. Deoarece doza este ajustată individual în funcţie de răspuns, nu se anticipează ca acest lucru să aibă consecinţe clinice.

*Pacienţi vârstnici*

Nu s-a studiat profilul farmacocinetic al deferasirox la vârstnici (cu vârsta de 65 ani sau mai mult).

*Insuficienţa renală sau hepatică*

Nu s-a studiat profilul farmacocinetic al deferasirox la pacienţii cu insuficienţă renală. Profilul farmacocinetic al deferasirox nu a fost influenţat de concentraţiile plasmatice ale transaminazelor hepatice de până la 5 ori mai mari decât limita superioară a intervalului valorilor normale.

În cadrul unui studiu clinic care a utilizat doze unice de 20 mg/kg deferasirox comprimate pentru dispersie orală, expunerea medie a crescut cu 16% la subiecţi cu insuficienţă hepatică uşoară (Child-Pugh clasa A) şi cu 76% la subiecţi cu insuficienţă hepatică moderată (Child-Pugh clasa B) comparativ cu funcţia hepatică normală. Cmax medie a deferasirox la subiecţi cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată a crescut cu 22%. Expunerea a crescut de 2,8 ori la un subiect cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea sau carcinogenitatea. Principalele constatări au fost toxicitatea renală şi opacifierea cristalinului (cataractă). Rezultate similare s-au constatat la animalele nou-născute şi foarte tinere. Se consideră că toxicitatea renală apare, în principal, ca urmare a carenţei de fier la animalele care nu au avut anterior supraîncărcare cu fer.

Rezultatele testelor de genotoxicitate *in vitro* au fost negative (testul Ames, testul aberaţiilor cromozomiale) în timp ce administrarea dozelor letale de deferasirox a determinat *in vivo* formarea de micronuclei la nivelul măduvei hematogene, dar nu şi la nivelul ficatului, la şobolanii fără supraîncărcare cu fer. Nu s-au observat asemenea efecte la şobolanii cu supraîncărcare anterioară cu fer. Deferasirox nu a fost carcinogen atunci când a fost administrat la şobolani în cadrul unui studiu cu durata de 2 ani şi la şoareci heterozigoţi transgenici p53+/- în cadrul unui studiu cu durata de 6 luni.

Potenţialul de toxicitate asupra funcţiei de reproducere a fost evaluat la şobolani şi iepuri. Deferasirox nu a fost teratogen, dar a determinat la şobolani o frecvenţă crescută a variaţiilor scheletice şi a puilor născuţi morţi în cazul administrării de doze mari, care au determinat toxicitate severă la femelele care nu prezentau supraîncărcare cu fer. Deferasirox nu a determinat alte efecte asupra fertilităţii sau funcţiei de reproducere.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Nucleu:

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Povidonă

Stearat de magneziu

Siliciu coloidal anhidru

Poloxamer

Înveliș:

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Macrogol (4000)

Talc

Lac indigo carminin aluminiu (E132)

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Blistere din PVC/PVDC/aluminiu.

Ambalaje pentru unitatea comercială conținând 30 sau 90 comprimate filmate sau ambalaje colective conținând 300 (10 ambalaje a câte 30) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerinţe speciale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EXJADE 90 mg comprimate filmate

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg comprimate filmate

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg comprimate filmate

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 28 august 2006

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 18 aprilie 2016

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

C:\Users\horemansk\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Word\BT_1000x858px.pngAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţii adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

EXJADE 90 mg granule în plic

EXJADE 180 mg granule în plic

EXJADE 360 mg granule în plic

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

EXJADE 90 mg granule

Fiecare plic conține deferasirox 90 mg.

EXJADE 180 mg granule

Fiecare plic conține deferasirox 180 mg.

EXJADE 360 mg granule

Fiecare plic conține deferasirox 360 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Granule în plic (granule)

Granule de culoare albă până la aproape galbenă

**4. Date clinice**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

EXJADE este indicat pentru tratamentul supraîncărcării cronice cu fier secundară transfuziilor de sânge frecvente (≥7 ml masă eritrocitară/kg şi lună) la pacienţii cu beta-talasemie majoră, cu vârsta de 6 ani sau mai mult.

De asemenea, EXJADE este indicat pentru tratamentul supraîncărcării cronice cu fier secundară transfuziilor de sânge atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat la următoarele grupe de pacienţi:

* la pacienţii copii şi adolescenţi cu beta-talasemie majoră, cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge (≥7 ml masă eritrocitară /kg şi lună), cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani,
* la pacienţii adulţi şi copii şi adolescenţi cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge ocazionale (<7 ml masă eritrocitară/kg şi lună), cu vârsta de 2 ani sau mai mult,
* la pacienţii adulţi şi copii şi adolescenţi cu alte anemii, cu vârsta de 2 ani sau mai mult.

De asemenea, EXJADE este indicat pentru tratamentul supraîncărcării cronice cu fier care necesită tratament de chelare atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat, la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii, cu vârsta de 10 ani şi peste această vârstă.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul cu EXJADE trebuie iniţiat şi continuat de medici cu experienţă în tratamentul supraîncărcării cronice cu fer.

Doze

Supraîncărcarea cu fier secundară transfuziilor de sânge şi sindroamele de talasemie independentă de transfuzii necesită doze diferite. Toţi medicii care intenţionează să prescrie EXJADE trebuie să se asigure că au primit şi sunt familiarizaţi cu materialul educaţional al medicului (Ghid pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii, care include şi o listă de verificare pentru medicul prescriptor.

*Supraîncărcarea cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge*

Dozele (exprimate în mg/kg corp) trebuie calculate şi rotunjite la cea mai apropiată valoare a unui plic întreg.

Trebuie procedat cu precauție în timpul terapiei de chelare pentru a reduce la minimum riscul de chelare excesivă la toți pacienții (vezi pct. 4.4).

Date fiind profilurile farmacocinetice diferite, este necesară o doză cu 30% mai mică de EXJADE granule în comparație cu doza recomandată de EXJADE comprimate pentru dispersie orală (versiunea generică a EXJADE) (vezi pct. 5.1).

*Doza iniţială*

Se recomandă ca tratamentul să fie iniţiat după transfuzia a aproximativ 20 unităţi (aproximativ 100 ml/kg) de masă eritrocitară (ME) sau când, în urma monitorizării clinice, există dovezi ale supraîncărcării cronice cu fier (de exemplu concentraţia serică de feritină >1 000 µg/l) (vezi Tabelul 1).

**Tabelul 1 Dozele inițiale recomandate pentru supraîncărcarea cu fier secundară transfuziilor de sânge**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Doza inițială recomandată** | | | |
| **Feritină serică** |  | **Populația de pacienți** | **Doza inițială recomandată** |
| >1 000 µg/l | sau | Pacienții cărora li s-au administrat deja 20 unități (aproximativ 100 ml/kg) de ME. | **14 mg/kg/zi** |
| **Alte doze inițiale** | | | |
| **Populația de pacienți** | | | **Altă doză inițială** |
| Pacienţii care nu necesită reducerea nivelurilor de fier din organism şi cărora li s-a administrat, de asemenea, <7 ml/kg/lună de ME (aprox. <2 unități/luni pentru un adult). Răspunsul pacientului la tratament trebuie monitorizat şi trebuie luată în considerare o creştere a dozei dacă nu se obţine o eficacitate suficientă | | | 7 mg/kg/zi |
| Pacienţii care necesită reducerea nivelurilor de fier din organism şi cărora li s-a administrat, de asemenea, >14 ml/kg/lună de ME (aprox. >4 unități/lună pentru un adult). | | | 21 mg/kg/zi |
| Pacienții care sunt bine controlați prin tratamentul cu deferoxamină. | | | A treia doză de deferoxamină\* |
| \*O doză iniţială care reprezintă numeric de o treime din doza de deferoxamină (de exemplu, un pacient căruia i se administrează 40 mg/kg/zi de deferoxamină timp de 5 zile pe săptămână [sau echivalent] poate fi trecut la o doză zilnică iniţială de 14 mg/kg/zi de EXJADE granule). Atunci când acest lucru are ca rezultat o doză zilnică <14 mg/kg, răspunsul pacientului trebuie monitorizat și trebuie luată în considerare o creștere a dozei dacă nu se obține o eficacitate suficientă (vezi pct. 5.1). | | | |

*Ajustarea dozei*

Se recomandă monitorizarea concentraţiei plasmatice a feritinei în fiecare lună şi ajustarea dozei de EXJADE granule, dacă este necesar, la fiecare 3 până la 6 luni, pe baza tendinţei de evoluţie a concentraţiei plasmatice a feritinei (vezi Tabelul 2). Ajustările dozei pot fi efectuate în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg/zi şi vor fi adaptate răspunsului terapeutic individual al fiecărui pacient şi obiectivelor terapeutice (menţinerea sau reducerea încărcării cu fier).

**Tabelul 2 Modificări recomandate ale dozelor pentru supraîncărcarea cu fier secundară transfuziilor de sânge**

|  |  |
| --- | --- |
| **Feritină serică (monitorizare lunară)** | **Ajustarea recomandată a dozei** |
| În mod persistent, >2 500 µg/l și fără să indice o tendință de scădere în timp | Se crește doza la fiecare 3 până la 6 luni în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg/zi.  **Doza maximă permisă este de 28 mg/kg/zi.**  Dacă se obţine doar un control foarte slab al hemosiderozei la doze de până la 21 mg/kg/zi, este posibil ca o creştere suplimentară (până la maximum 28 mg/kg/zi) să nu obţină un control satisfăcător şi pot fi luate în considerare opţiuni alternative de tratament.  Dacă nu se obţine un control satisfăcător la doze mai mari de 21 mg/kg/zi, tratamentul cu astfel de doze nu trebuie menţinut şi trebuie luate în considerare opţiuni alternative de tratament ori de câte ori este posibil. |
| >1 000 µg/l, dar în mod persistent ≤2 500 µg/l, cu o tendință de scădere în timp | Scădere a dozei la fiecare 3 până la 6 luni în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg /zi la pacienţii trataţi cu doze de >21 mg/kg/zi, până la atingerea ţintei de 500 până la 1 000 µg/l. |
| 500 - 1 000 µg/l (interval-țintă) | Scădere a dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg/zi la interval de 3 până la 6 luni pentru a menţine concentraţiile serice de feritină în intervalul-ţintă şi pentru a reduce la minimum riscul de suprachelare. |
| În mod constant, <500 µg/l | Se are în vedere întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4). |

Disponibilitatea datelor privind eficacitatea şi siguranţa pe termen lung din studii clinice efectuate cu EXJADE comprimate pentru dispersie orală utilizat la doze de peste 30 mg/kg (echivalent cu 21 mg/kg atunci când se administrează sub formă de granule) este, în prezent, limitată (264 pacienţi urmăriţi pentru un interval mediu de 1 an după creşterea dozei). Nu se recomandă administrarea de doze mai mari de 28 mg/kg/zi deoarece nu există decât experienţă limitată în ceea ce priveşte administrarea dozelor care depăşesc această valoare (vezi pct. 5.1).

*Sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge*

Tratamentul de chelare trebuie început numai atunci când există dovezi ale supraîncărcării cu fier (concentraţia hepatică de fier [CHF] ≥5 mg Fe/g masă uscată [ms] sau concentraţia plasmatică a feritinei în mod consecvent >800 µg/l). CHF este metoda preferată de determinare a supraîncărcării cu fier şi trebuie utilizată oricând este disponibilă. Trebuie avută grijă în timpul tratamentului de chelare pentru a se reduce la minimum chelarea excesivă la toţi pacienţii (vezi pct. 4.4).

Date fiind profilurile farmacocinetice diferite, este necesară o doză cu 30% mai mică de EXJADE granule în comparație cu doza recomandată de comprimate pentru EXJADE dispersie orală (vezi pct. 5.1).

*Doza iniţială*

Doza zilnică iniţială recomandată de EXJADE granule la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii este de 7 mg/kg corp/zi.

*Ajustarea dozei*

Se recomandă ca feritina plasmatică să fie monitorizată lunar pentru a se evalua răspunsul pacientului la terapie și a reduce la minimum riscul de chelare excesivă (vezi pct. 4.4). Ajustările recomandate ale dozei pentru sindroamele talasemice independente de transfuzii sunt rezumate în Tabelul 3.

**Tabelul 3 Modificări recomandate ale dozelor pentru talasemia independentă de transfuzii**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Feritină serică (monitorizare lunară)** |  | **Concentrația hepatică de fier (LIC)\*** | **Ajustarea recomandată a dozei** |
| În mod constant, >2 000 µg/l și fără să indice o tendință de scădere | sau | ≥7 mg Fe/g s.u. | Se crește doza la un interval de 3 până la 6 luni, în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg/zi dacă pacientul tolerează bine medicamentul.  **Doza maximă permisă este de 14 mg/kg/zi pentru pacienţii adulţi şi 7 mg/kg/zi pentru pacienţii copii şi adolescenţi.**  Dozele mai mari de 14 mg/kg/zi nu sunt recomandate deoarece nu există experienţă privind administrarea unor doze mai mari decât acest nivel la pacienţii cu sindroame talasemice independente de transfuzii. |
| ≤2 000 µg/l | sau | <7 mg Fe/g s.u. | Se scade doza la un interval de 3 până la 6 luni, în trepte de la 3,5 până la 7 mg/kg/zi până la o doză de 7 mg/kg/zi (sau mai puţin), la pacienţii trataţi cu doze de >7 mg/kg/zi. |
| <300 µg/l | sau | <3 mg Fe/g s.u. | Tratamentul trebuie oprit odată ce a fost atins un nivel satisfăcător al ferului din organism. |
| Nu există date disponibile privind reluarea tratamentului la pacienţii care reacumulează ferul după ce au atins un nivel satisfăcător al ferului din organism şi, prin urmare, nu poate fi recomandată reluarea tratamentului. | | | |
| \*LIC este metoda preferată de determinare a supraîncărcării ferice. | | | |

La pacienţii atât copii și adolescenți, cât și adulți, cărora nu li s-a evaluat CHF, iar feritina plasmatică este ≤2 000 µg/l, doza de EXJADE granule nu trebuie să depăşească 7 mg/kg/zi.

*Grupe speciale de pacienţi*

*Pacienţi vârstnici (≥65 ani)*

Recomandările privind dozele pentru vârstnici sunt identice cu cele descrise mai sus. În studii clinice, pacienţii vârstnici au prezentat o frecvenţă mai ridicată a reacţiilor adverse comparativ cu pacienţii mai tineri (în special diaree) şi trebuie monitorizaţi atent pentru decelarea reacţiilor adverse care pot necesita ajustarea dozei.

*Copii şi adolescenţi*

Supraîncărcarea cu fier secundară transfuziilor de sânge:

Recomandările privind dozele pentru copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 2 şi 17 ani, cu supraîncărcare de fier secundară transfuziilor de sânge, sunt identice cu cele pentru pacienţi adulţi (vezi pct. 4.2). Se recomandă ca valorile feritinei serice să fie monitorizate în fiecare lună pentru a se evalua răspunsul pacientului și a reduce la minimum riscul de chelare excesivă (vezi pct. 4.4). Trebuie avute în vedere modificările în timp ale greutăţii corporale a pacienţilor copii şi adolescenţi atunci când se calculează doza.

La copii cu supraîncărcare de fier secundară transfuziilor de sânge, cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani, expunerea este mai redusă decât la adulţi (vezi pct. 5.2). Ca urmare, la această grupă de vârstă poate fi necesară administrarea unor doze mai mari decât dozele necesare pentru adulţi. Cu toate acestea, doza iniţială trebuie să fie aceeaşi ca la adulţi, urmată de o stabilire treptată individuală a dozei.

Sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge:

La pacienţii copii şi adolescenţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge, doza de EXJADE granule nu trebuie să depăşească 7 mg/kg/zi. La aceşti pacienţi, este esenţială monitorizarea valorii CHF şi feritinei pentru a evita chelarea excesivă (vezi pct. 4.4). Pe lângă evaluările lunare ale concentraţiei feritinei plasmatice, valoarea CHF trebuie monitorizată la fiecare trei luni, atunci când valoarea feritinei plasmatice este ≤800 µg/l.

Copii de la naştere până la vârsta de 23 luni:

Siguranţa şi eficacitatea EXJADE la copii începând de la naştere până la vârsta de 23 luni nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

*Pacienţi cu insuficienţă renală*

Nu s-a studiat administrarea EXJADE la pacienţii cu insuficienţă renală şi aceasta este contraindicată la pacienţii cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei <60 ml/minut. (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

*Pacienţi cu insuficienţă hepatică*

EXJADE nu este recomandat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasa C). La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (Child-Pugh clasa B), doza trebuie redusă considerabil, urmată de o creştere progresivă până la limita de 50% (vezi pct. 4.4 şi 5.2), iar EXJADE trebuie utilizat cu precauţie la astfel de pacienţi. La toţi pacienţii trebuie monitorizată funcţia hepatică înaintea iniţierii tratamentului, la fiecare 2 săptămâni în timpul primei luni şi apoi în fiecare lună (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Granulele trebuie administrate prin amestecarea dozei complete cu alimente moi, de exemplu, iaurt sau piure de mere. Doza trebuie administrată imediat și intregal și nu trebuie păstrată pentru utilizare ulterioară.

Alimentele moi care conțin granulele trebuie administrate, cu sau fără o masă ușoară, o dată pe zi, de preferință, la aceeași oră în fiecare zi (vezi pct. 4.5 și 5.2).

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Asocierea cu alte tratamente de chelare a ferului, deoarece nu s-a stabilit siguranţa unor astfel de asocieri (vezi pct. 4.5).

Pacienţi cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei <60 ml/minut.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Funcţia renală

S-a studiat administrarea deferasirox numai la pacienţii cu valoare iniţială a creatininemiei cuprinsă în intervalul normal corespunzător vârstei.

În timpul studiilor clinice, la aproximativ 36% din pacienţi, au apărut creşteri ale creatininemiei de >33% în ≥2 ocazii consecutive, uneori peste limita superioară a intervalului valorilor normale. Acestea au fost dependente de doză. La aproximativ două treimi dintre pacienţii care au prezentat creşteri ale creatininemiei, acestea au revenit sub 33% din valoare fără ajustarea dozei. La cealaltă treime, creşterea creatininemiei nu a răspuns de fiecare dată la reducerea dozei sau la întreruperea administrării. În unele cazuri, s-a observat numai o stabilizare a valorilor creatininei serice după scăderea dozei. În urma utilizării deferasirox după punerea pe piaţă s-au raportat cazuri de insuficienţă renală acută (vezi pct. 4.8). În unele cazuri după punerea pe piaţă, deteriorarea funcţiei renale a condus la insuficienţă renală care a necesitat dializă temporară sau permanentă.

Cauzele creşterii creatininemiei nu au fost elucidate. Ca urmare, trebuie acordată o atenţie deosebită monitorizării creatininemiei la pacienţii la care se administrează medicamente care deprimă funcţia renală şi la pacienţii cărora li se administrează doze mari de deferasirox şi/sau volume scăzute de transfuzie (<7 ml masă eritrocitară/kg şi lună sau <2 unităţi/lună pentru un adult). Deşi nu s-a observat o creştere a numărului evenimentelor adverse renale după creşterea dozei de EXJADE comprimate pentru dispersie orală la peste 30 mg/kg în cadrul studiilor clinice, nu poate fi exclus un risc mărit de evenimente adverse renale la administrarea de granule în doze de peste 21 mg/kg.

Se recomandă determinarea creatininemiei de două ori înainte de iniţierea tratamentului. **Creatininemia, clearance-ul creatininei** (estimat pe baza formulei Cockcroft-Gault sau MDRD la adulţi şi a formulei Schwartz la copii şi adolescenţi) şi/sau concentraţiile plasmatice ale cistatinei C **trebuie monitorizate, anterior tratamentului, săptămânal în prima lună după iniţierea sau modificarea tratamentului cu EXJADE (inclusiv trecerea de la o formă la alta), şi după aceea, lunar**. Pacienţii cu afecţiuni renale preexistente sau pacienţii cărora li se administrează medicamente care deprimă funcţia renală pot prezenta un risc crescut pentru complicaţii. Este necesară precauţie pentru a se menţine o hidratare adecvată a pacienţilor la care apar diaree sau vărsături.

Au existat raportări după punerea pe piaţă privind apariţia acidozei metabolice care a apărut în timpul tratamentului cu deferasirox. Majoritatea acestor pacienţi au avut insuficienţă renală, tubulopatie renală (sindromul Fanconi) sau diaree, sau afecţiuni a căror complicaţie cunoscută este dezechilibrul acido-bazic. Dezechilibrul acido-bazic trebuie monitorizat după cum este indicat clinic la aceste categorii de pacienţi. Întreruperea tratamentului cu EXJADE trebuie avută în vedere la pacienţii care dezvoltă acidoza metabolică.

La pacienții tratați cu deferasirox, în special copii, după punerea pe piață, au fost raportate cazuri cu forme severe de tubulopatie renală (cum este sindromul Fanconi) și insuficiență renală, asociate cu modificări ale conștienței în contextul encefalopatiei hiperamonemice. Se recomandă să se aibă în vedere encefalopatia hiperamonemică și să se măsoare valorile amoniului la pacienții care dezvoltă modificări inexplicabile ale statusului mental în decursul tratamentului cu EXJADE.

**Tabelul 4 Ajustarea dozelor și întreruperea tratamentului pentru monitorizare renală**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Creatinină serică** |  | **Clearance-ul creatininei** |
| **Înaintea începerii tratamentului** | De două ori (2x) | și | O dată (1x) |
| **Contraindicat** |  |  | **<60 ml/minut** |
| **Monitorizare** |  |  |  |
| * Prima lună după începerea tratamentului sau modificarea dozei (inclusiv trecerea de la o formă la alta) | Săptămânal | și | Săptămânal |
| * Ulterior | Lunar | și | Lunar |
| **Scăderea dozei zilnice cu 7 mg/kg/zi** (formula granule),  *dacă sunt observați următorii parametri renali la* ***două*** *vizite consecutive și nu pot fi atribuiți altor cauze* | | | | |
| Pacienți adulți | >33% peste media anterioară tratamentului | și | Scăderi <LNI\* (<90 ml/minut) |
| Pacienți copii și adolescenți | > LNS adecvată vârstei \*\* | și/sau | Scăderi <LNI\* (<90 ml/minut) |
| **După scăderea dozei, se întrerupe tratamentul dacă** | | | | |
| Adulți și copii și adolescenți | Rămâne >33% peste media anterioară tratamentului | și/sau | Scăderi <LNI\* (<90 ml/minut) |
| \*LNI: limita normală inferioară  \*\*LNS: limita normală superioară | | | | |  |

Tratamentul poate fi reînceput în funcție de contextul clinic individual.

Scăderea dozei sau întreruperea tratamentului pot fi, de asemenea, avute în vedere dacă apar anomalii ale valorilor marker-ilor funcției renale tubulare și/sau conform indicațiilor clinice:

• Proteinurie (trebuie efectuat un test înaintea tratamentului și, ulterior, lunar)

• Glicozurie la pacienți nediabetici și valori scăzute ale potasiului, fosfatului, magneziului sau uraților plasmatici, fosfaturie, aminoacidurie (se vor monitoriza, după cum este necesar).

Tubulopatia renală a fost raportată, în principal, la copii și adolescenți cu beta-talasemie, tratați cu EXJADE.

Pacienții trebuie trimiși la un specialist pe probleme renale și, ulterior, pot fi avute în vedere alte investigații de specialitate (cum este biopsie renală) dacă apar următoarele în ciuda scăderii dozei și întreruperii tratamentului:

• Creatinina plasmatică rămâne semnificativ crescută și

• Anomalii persistente ale valorii altui marker al funcției renale (de exemplu, proteinurie, sindromul Fanconi).

Funcţia hepatică

S-au observat creşteri ale valorilor testelor funcţionale hepatice la pacienţii trataţi cu deferasirox. După punerea pe piaţă au fost raportate cazuri de insuficienţă hepatică, dintre care unele au fost letale. La pacienții tratați cu deferasirox, în special copii, pot apărea forme severe, asociate cu modificări ale conștienței în contextul encefalopatiei hiperamonemice. Se recomandă să se aibă în vedere encefalopatia hiperamonemică și să se măsoare valorile amoniului la pacienții care dezvoltă modificări inexplicabile ale statusului mental în decursul tratamentului cu Exjade. Trebuie procedat cu precauție pentru a menține un nivel adecvat de hidratare la pacienții care prezintă evenimente de depleție de volum (cum sunt diareea sau vărsăturile), mai ales la copiii cu boală acută. Majoritatea raportărilor de insuficienţă hepatică s-au referit la pacienţi cu comorbidități grave, incluzând afecțiuni hepatice cronice preexistente (incluzând ciroză și hepatită C) și insuficiență multisistemică. Rolul deferasirox ca factor participant sau agravant nu poate fi exclus (vezi pct. 4.8).

Se recomandă să se verifice concentraţiile plasmatice ale transaminazelor, bilirubinei şi fosfatazei alcaline înainte de iniţierea tratamentului, la intervale de 2 săptămâni în prima lună şi apoi lunar. Dacă există o creştere persistentă şi progresivă a concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor, care nu poate fi pusă pe seama altor cauze, tratamentul cu EXJADE trebuie întrerupt. Odată clarificată cauza anomaliilor testelor funcţionale hepatice sau după revenirea la valori normale, poate fi avută în vedere reiniţierea cu precauţie a tratamentului cu o doză mai mică, urmată de o creştere treptată a dozei.

Nu se recomandă administrarea EXJADE la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 5.2).

**Tabelul 5 Rezumatul recomandărilor privind monitorizarea de siguranţă**

|  |  |
| --- | --- |
| **Test** | **Frecvenţă** |
| Creatinina serică | De două ori, anterior tratamentului.  Săptămânal, în timpul primei luni de tratament sau după modificarea dozei (inclusiv trecerea de la o formă la alta).  Ulterior, lunar. |
| Clearance al creatininei şi/sau cistatină C plasmatică | Anterior tratamentului.  Săptămânal, în prima lună de tratament sau după ajustarea dozei (inclusiv trecerea de la o formă la alta).  Ulterior, lunar. |
| Proteinurie | Anterior tratamentului  Ulterior, lunar |
| Alţi markeri ai funcţiei renale (cum sunt glicozuria la pacienţii fără diabet zaharat şi concentraţiile plasmatice reduse ale potasiului, fosfatului, magneziului sau uraţilor, fosfaturia, aminoaciduria) | La nevoie. |
| Transaminaze plasmatice, bilirubină, fosfatază alcalină | Anterior tratamentului.  La intervale de 2 săptămâni în timpul primei luni de tratament.  Ulterior, lunar. |
| Testare auditivă şi oftalmologică | Anterior tratamentului.  Ulterior, anual. |
| Greutate corporală, înălţime şi dezvoltare sexuală | Anterior tratamentului  Anual, la pacienţi copii şi adolescenţi. |

La pacienţii cu speranţă de viaţă redusă (de exemplu risc ridicat de sindroame mielodisplastice), în special când afecţiunile concomitente pot creşte riscul apariţiei evenimentelor adverse, efectul benefic al EXJADE poate fi limitat şi inferior riscurilor. În consecinţă, tratamentul cu EXJADE nu este recomandat la aceşti pacienţi.

Este necesară precauţie la administrarea la pacienţi vârstnici din cauza unei frecvenţe mai ridicate a reacţiilor adverse (mai ales diaree).

Datele la copii şi adolescenţi privind talasemia independentă de transfuziile de sânge sunt foarte limitate (vezi pct. 5.1). Ca urmare, tratamentul cu EXJADE trebuie monitorizat atent pentru a se identifica reacţiile adverse şi a se urmări încărcarea cu fier la copii şi adolescenţii. În plus, înainte de a trata cu EXJADE copiii cu supraîncărcare cu fier diagnosticaţi cu talasemie independentă de transfuziile de sânge, medicul trebuie să fie conştient de faptul că urmările pe termen lung ale expunerii la aceşti pacienţi nu sunt cunoscute în prezent.

Tulburări gastrointestinale

S-au raportat ulceraţii şi hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal superior, la pacienţi cărora li s-a administrat deferasirox, inclusiv copii şi adolescenţi. La unii dintre pacienţi s-au observat ulcere multiple (vezi pct. 4.8). Au existat raportări privind apariţia ulcerelor, complicate de perforaţie la nivel digestiv. De asemenea,au fost raportate hemoragii gastrointestinale letale, în special la pacienţi vârstnici care sufereau de afecţiuni maligne hematologice şi/sau număr redus de trombocite. Medicii şi pacienţii trebuie să fie permanent atenţi la apariţia semnelor şi simptomelor de ulceraţie şi hemoragie gastrointestinală în timpul terapiei cu EXJADE. În cazul ulceraţiei şi hemoragiei gastrointestinale, administrarea EXJADE trebuie întreruptă definitiv şi trebuie începute cu promptitudine o evaluare suplimentară şi tratament. Este necesară precauţie la pacienţii care utilizează EXJADE în asociere cu substanţe cu potenţial ulcerogen cunoscut, cum sunt AINS, corticosteroizi sau bifosfonaţi orali, la pacienţii cărora li se administrează anticoagulante şi la pacienţii al căror număr de trombocite se situează sub 50 000/mm3 (50 x 109/l) (vezi pct. 4.5).

Afecţiuni cutanate

Pot să apară erupţii cutanate în timpul tratamentului cu EXJADE. Erupţiile cutanate tranzitorii se remit spontan în majoritatea cazurilor. Atunci când poate fi necesară întreruperea tratamentului, tratamentul poate fi reintrodus după dispariţia erupţiei cutanate tranzitorii, cu o doză mai scăzută urmată de o creştere treptată a dozei. În cazurile severe, această reintroducere poate fi realizată în asociere cu administrarea de glucocorticoizi pe cale orală pentru o perioadă scurtă de timp. Au fost raportate reacţii adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză toxică epidermică (TEN) şi reacţie la medicament, însoţită de eozinofilie şi simptome sistemice (DRESS), care pot ameninţa viaţa sau pot fi letale. Dacă se suspectează RACS, administrarea EXJADE trebuie întreruptă şi nu trebuie reluată. La momentul prescrierii, pacienţii trebuie avertizaţi cu privire la semnele şi simptomele reacţiilor cutanate severe şi trebuie monitorizaţi cu atenţie.

Reacţii de hipersensibilitate

S-au raportat cazuri de reacţii de hipersensibilitate grave (cum sunt anafilaxie şi angioedem) la pacienţii cărora li s-a administrat deferasirox, debutul reacţiilor apărând în majoritatea cazurilor în prima lună de tratament (vezi pct. 4.8). Dacă apar astfel de reacţii, tratamentul cu EXJADE trebuie întrerupt şi trebuie instituit tratament medical adecvat. Din cauza riscului de apariție a șocului anafilactic, administrarea deferasirox nu trebuie reîncepută la pacienții care au prezentat o reacție de hipersensibilitate (vezi pct. 4.3).

Tulburări de vedere şi auditive

S-au raportat tulburări auditive (diminuarea auzului) şi oculare (opacifieri ale cristalinului) (vezi pct. 4.8). Astfel, înainte de începerea tratamentului şi, după aceea, la intervale regulate (la fiecare 12 luni) se recomandă control auditiv şi oftalmologic (inclusiv examenul fundului de ochi). Dacă se observă tulburări în timpul tratamentului, poate fi avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea administrării.

Tulburări hematologice

După punerea pe piaţă s-au raportat cazuri de leucopenie, trombocitopenie sau pancitopenie (sau agravarea acestor citopenii) şi anemie agravată la pacienţii cărora li s-a administrat deferasirox. Majoritatea acestor pacienţi aveau tulburări hematologice preexistente care sunt frecvent asociate cu probleme ale măduvei hematogene. Cu toate acestea, nu poate fi exclusă contribuţia sau rolul agravant al medicamentului. Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienţii care dezvoltă o citopenie inexplicabilă.

Alte consideraţii

Se recomandă monitorizarea lunară a concentraţiei plasmatice a feritinei pentru a evalua răspunsul pacientului la tratament și pentru a evita chelarea excesivă (vezi pct. 4.2). Se recomandă scăderea dozei sau monitorizarea atentă a funcției renale și hepatice și a valorilor de feritină în perioadele de tratament cu doze mari și atunci când valorile de fetitină sunt aproape de intervalul țintă. În cazul în care concentraţia plasmatică a feritinei scade constant sub 500 µg/l (în supraîncărcarea cu fier secundară transfuziilor de sânge) sau sub 300 µg/l (în sindroamele de talasemie independentă de transfuzii), trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

Rezultatele determinărilor creatininemiei, concentraţiilor plasmatice ale feritinei şi transaminazelor trebuie înregistrate şi evaluate periodic pentru stabilirea tendinţelor de evoluţie.

În cadrul a două studii clinice cu durata de până la 5 ani, creşterea şi dezvoltarea sexuală a pacienţilor copii şi adolescenţi trataţi cu deferasirox nu au fost afectate (vezi pct. 4.8). Cu toate acestea, ca măsură de precauţie generală în tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor, trebuie monitorizate, înaintea tratamentului și la intervale regulate (la fiecare 12 luni) greutatea corporală, înălţimea şi dezvoltarea sexuală.

Disfuncţia cardiacă este o complicaţie cunoscută a supraîncărcării severe cu fer. Trebuie monitorizată funcţia cardiacă în timpul tratamentului de lungă durată cu EXJADE la pacienţii cu supraîncărcare severă cu fer.

Excipienți

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic „nu conţine sodiu”.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Nu a fost stabilită siguranţa administrării deferasirox în asociere cu alţi chelatori de fer. Prin urmare, acesta nu trebuie administrat în asociere cu alţi cu chelatori de fier (vezi pct. 4.3).

Interacţiuni cu alimente

Nu au existat modificări relevante din punct de vedere clinic privind farmacocinetica deferasirox atunci când EXJADE granule a fost administrat cu alimente. Deși nu a existat niciun efect semnificativ (creștere a absorbției ASC cu 18‑19%; nicio modificare a Cmax) al unei mese cu conținut crescut de grăsimi asupra farmacocineticii deferasirox, se recomandă ca deferasirox granule să fie administrate cu sau fără o masă ușoară (vezi pct. 5.2).

Substanţe care pot scădea expunerea sistemică a EXJADE

Metabolizarea deferasirox depinde de enzimele UGT. În cadrul unui studiu la voluntari sănătoşi, administrarea concomitentă de deferasirox (doză unică de 30 mg/kg, formula comprimate pentru dispersie orală) şi a unui inductor UGT puternic, rifampicină (doze repetate de 600 mg/zi) a determinat o scădere a expunerii la deferasirox cu 44% (IÎ 90%: 37% - 51%). Prin urmare, utilizarea concomitentă de EXJADE cu inductori UGT puternici (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, ritonavir) poate determina o scădere a eficacităţii EXJADE. Trebuie monitorizată concentraţia plasmatică a feritinei pacientului în timpul şi după administrarea concomitentă, iar doza de EXJADE trebuie ajustată dacă este necesar.

Colestiramina a redus semnificativ expunerea la deferasirox în cadrul unui studiu farmacologic pentru a stabili gradul de recirculare enterohepatică (vezi pct. 5.2).

Interacţiune cu midazolam şi alte substanţe metabolizate de CYP3A4

Într-un studiu la voluntari sănătoşi, administrarea concomitentă de deferasirox comprimate pentru dispersie orală şi midazolam (un substrat test al CYP3A4) a determinat scăderea expunerii la midazolam cu 17% (IÎ 90%: 8% - 26%). În clinică, acest efect ar putea fi mai pronunţat. Ca urmare, din cauza unei posibile scăderi a eficacităţii, este necesară precauţie atunci când se asociază deferasirox cu substanţe metabolizate pe calea CYP3A4 (de exemplu ciclosporină, simvastatină, contraceptive hormonale, bepridil, ergotamină).

Interacţiune cu repaglinidă şi alte substanţe metabolizate de CYP2C8

În cadrul unui studiu la voluntari sănătoşi, administrarea concomitentă de deferasirox, ca inhibitor moderat al CYP2C8 (30 mg/kg zilnic, deferasirox, formula comprimate pentru dispersie orală), cu repaglinidă, un substrat al CYP2C8, administrată sub forma unei doze unice de 0,5 mg, a crescut ASC şi Cmax ale repaglinidei de aproximativ 2,3 ori (IÎ 90% [2,03-2,63]) şi, respectiv de 1,6 ori (IÎ 90% [1,42-1,84]). Întrucât nu a fost stabilită interacţiunea la doze de repaglinidă mai mari de 0,5 mg, utilizarea concomitentă de deferasirox şi repaglinidă trebuie evitată. Dacă această asociere se dovedeşte necesară, trebuie să se efectueze monitorizarea atentă clinică şi a glicemiei (vezi pct. 4.4). Nu se poate exclude o interacţiune între deferasirox şi alte substraturi ale CYP2C8, cum este paclitaxel.

Interacţiune cu teofilină şi alte substanţe metabolizate de CYP1A2

În cadrul unui studiu la voluntari sănătoşi, administrarea concomitentă de deferasirox ca inhibitor al CYP1A2 (doză repetată de 30 mg/kg/zi, formula comprimate pentru dispersie orală) şi teofilină substrat CYP1A2 (doză unică de 120 mg) a determinat o creştere a ASC a teofilinei cu 84% (IÎ 90%: 73% la 95%). Cmax la administrarea dozei unice nu a fost afectată, dar se anticipează să apară o creştere a Cmax a teofilinei în cazul administrării de lungă durată. Ca urmare, nu se recomandă utilizarea concomitentă de deferasirox cu teofilină. Dacă deferasirox şi teofilina se utilizează concomitent, trebuie avute în vedere monitorizarea concentraţiei de teofilină şi scăderea dozei de teofilină. Nu poate fi exclusă o interacţiune între deferasirox şi alte substraturi ale CYP1A2. Pentru substanţele care sunt metabolizate predominant pe calea CYP1A2 şi care au un indice terapeutic îngust (de exemplu clozapină, tizanidină), se aplică aceleaşi recomandări ca pentru teofilină.

Alte informaţii

Nu au fost efectuate studii specifice privind administrarea concomitentă a deferasirox cu medicamente antacide care conţin aluminiu. Deşi deferasirox are o afinitate mai scăzută pentru aluminiu decât pentru fer, nu se recomandă administrarea deferasirox granule în asociere cu medicamente antacide care conţin aluminiu.

Administrarea concomitentă a deferasirox cu substanţe care sunt cunoscute că au potenţial ulcerogen, cum sunt AINS (incluzând acidul acetilsalicilic în doze mari), corticosteroizii sau bifosfonaţii orali, poate creşte riscul toxicităţii gastrointestinale (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă a deferasirox cu anticoagulante poate, de asemenea, să crească riscul apariţiei hemoragiei gastrointestinale. Este necesară monitorizare clinică atentă atunci când deferasirox este administrat concomitent cu aceste medicamente.

Administrarea concomitentă de deferasirox și busulfan au determinat o creștere a expunerii la busulfan (ASC), dar mecanismul de interacțiune rămâne neclar. Dacă este posibil, trebuie efectuată o evaluare farmacocinetică (ASC, clearance) a unei doze de busulfan de testare pentru a permite ajustarea dozei.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Pentru deferasirox nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la gravide. Studiile la animale au evidenţiat unele efecte toxice asupra funcţiei de reproducere în cazul administrării de doze maternotoxice (vezi pct. 5.3). Riscul potenţial pentru om este necunoscut.

Ca măsură de precauţie, se recomandă să nu se utilizeze EXJADE în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar.

EXJADE poate scădea eficacitatea contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.5). Femeilor cu potenţial fertil li se recomandă utilizarea unor metode non‑hormonale suplimentare sau alternative de contracepţie atunci când utilizează EXJADE.

Alăptarea

În studiile la animale, s-a observat că deferasirox este eliminat rapid şi în proporţie mare în lapte. Nu s-au observat efecte asupra puilor. La om, nu se cunoaşte dacă deferasirox se elimină în lapte. Nu se recomandă alăptarea în timpul utilizării EXJADE.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea la om. La animale, nu s-au observat reacţii adverse asupra fertilităţii masculilor sau femelelor (vezi pct. 5.3).

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

EXJADE are influenţă mică asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienţii care prezintă reacţia adversă, mai puţin frecventă, de ameţeală trebuie să fie precauţi atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje (vezi pct. 4.8).

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumat al profilului de siguranţă

Cele mai frecvent raportate reacţii adverse în timpul tratamentului cronic cu deferasirox în studiile clinice efectuate, comprimate pentru dispersie orală, la pacienţii adulţi şi copii şi adolescenţi includ tulburări gastrointestinale (în principal greaţă, vărsături, diaree sau durere abdominală) şi erupţii cutanate. Diareea a fost raportată mai frecvent la pacienţii copii cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani şi la pacienţii vârstnici. Aceste reacţii sunt dependente de doză, majoritatea au intensitate uşoară până la moderată, sunt în general, tranzitorii şi, de regulă, se remit chiar dacă se continuă tratamentul.

În timpul studiilor clinice, creşteri ale creatininemiei dependente de doză au apărut la aproximativ 36% dintre pacienţi, deşi, în cele mai multe cazuri, aceasta a rămas în intervalul normal. S-au observat scăderi ale valorilor medii ale clearance-ului creatininei atât la pacienţii copii şi adolescenţi, cât şi la pacienţii adulţi, cu beta‑talasemie şi supraîncărcare cu fer, în timpul primului an de tratament, dar există dovezi conform cărora acestea nu au scăzut şi mai mult în anii ulteriori de tratament. Au fost raportate creşteri ale valorilor transaminazelor hepatice. Se recomandă scheme de monitorizare de siguranţă pentru parametrii renali şi hepatici. Sunt mai puţin frecvente tulburările auditive (diminuarea auzului) şi oculare (opacitatea cristalinului) şi, de asemenea, se recomandă examinări anuale (vezi pct. 4.4).

În asociere cu utilizarea EXJADE, au fost raportate reacţii adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză toxică epidermică (TEN) şi reacţie la medicament, însoţită de eozinofilie şi simptome sistemice (DRESS) (vezi pct. 4.4).

Lista sub formă de tabel a reacţiilor adverse

Reacţiile adverse sunt ordonate mai jos utilizând următoarea convenţie: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥1/1 000 şi <1/100); rare (≥1/10 000 şi <1/1 000); foarte rare (<1/10 000); cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

**Tabelul 6**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tulburări hematologice şi limfatice** | | | |
|  | Cu frecvenţă necunoscută: | Pancitopenie1, trombocitopenie1, anemie agravată1, neutropenie | |
| **Tulburări ale sistemului imunitar** | | | |
|  | Cu frecvenţă necunoscută: | Reacţii de hipersensibilitate (incluzând reacții anafilactice şi angioedem)1 | |
| **Tulburări metabolice şi de nutriţie** | | | |
|  | Cu frecvenţă necunoscută: | Acidoză metabolică1 | |
| **Tulburări psihice** | | | |
|  | Mai puţin frecvente: | Anxietate, tulburări ale somnului | |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | | | |
|  | Frecvente: | Cefalee | |
|  | Mai puţin frecvente: | Ameţeli | |
| **Tulburări oculare** | | | |
|  | Mai puţin frecvente: | Cataractă, maculopatie | |
|  | Rare: | Nevrită optică | |
| **Tulburări acustice şi vestibulare** | | | |
|  | Mai puţin frecvente: | Surditate | |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** | | | |
|  | Mai puţin frecvente: | Durere laringiană | |
| **Tulburări gastrointestinale** | | | |
|  | Frecvente: | Diaree, constipaţie, vărsături, greaţă, durere abdominală, distensie abdominală, dispepsie | |
|  | Mai puţin frecvente: | Hemoragie gastrointestinală, ulcer gastric (inclusiv ulcere multiple), ulcer duodenal, gastrită | |
|  | Rare: | Esofagită | |
|  | Cu frecvenţă necunoscută: | Perforare gastrointestinală1, pancreatită acută1 | |
| **Tulburări hepatobiliare** | | | |
|  | Frecvente: | Concentraţii plasmatice crescute ale transaminazelor hepatice | |
|  | Mai puţin frecvente: | Hepatită, colelitiază | |
|  | Cu frecvenţă necunoscută: | Insuficienţă hepatică1, 2 | |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** | | | |
|  | Frecvente: | Erupţie cutanată tranzitorie, prurit | |
|  | Mai puţin frecvente: | Tulburări de pigmentare | |
|  | Rare: | | Reacţie la medicament, însoţită de eozinofilie şi simptome sistemice (DRESS) |
|  | Cu frecvenţă necunoscută: | Sindrom Stevens-Johnson1, vasculită alergică 1, urticarie1, eritem polimorf1, alopecie1, necroliză toxică epidermică (TEN)1 | |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** | | | |
|  | Foarte frecvente: | Valori crescute ale creatininemiei | |
|  | Frecvente: | Proteinurie | |
|  | Mai puţin frecvente: | Tulburare tubulară renală2 (sindrom Fanconi dobândit), glicozurie | |
|  | Cu frecvenţă necunoscută: | Insuficienţă renală acută1, 2, nefrită tubulointerstiţială1, nefrolitiază, necroză tubulară renală1 | |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** | | | |
|  | Mai puţin frecvente: | Febră, edeme, fatigabilitate | |

1 Reacţii adverse raportate în timpul experienţei după punerea pe piaţă. Acestea provin din raportări spontane, pentru care nu este întotdeauna posibil să se determine frecvenţa exactă sau relaţia de cauzalitate cu expunerea la medicament.

2 Au fost raportate forme severe, asociate cu modificări ale conștienței în contextul encefalopatiei hiperamonemice.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

La aproximativ 2% dintre pacienţi s-a raportat apariţia calculilor biliari şi a tulburărilor biliare asociate. Creşteri ale valorilor concentraţiilor serice ale transaminazelor hepatice au fost raportate ca reacţie adversă medicamentoasă la 2% din pacienţi. Creşteri ale valorilor concentraţiilor serice ale transaminazelor mai mari de peste 10 ori limita superioară a intervalului valorilor normale, sugerând apariţia hepatitei, au fost mai puţin frecvente (0,3%). În timpul experienţei după punerea pe piaţă, s-a raportat insuficienţă hepatică, uneori letală, asociată cu deferasirox (vezi pct. 4.4). Au existat raportări după punerea pe piaţă privind apariţia acidozei metabolice. Majoritatea acestor pacienţi au avut insuficienţă renală, tubulopatie renală (sindromul Fanconi) sau diaree, sau afecţiuni a căror complicaţie cunoscută este dezechilibrul acido-bazic (vezi pct. 4.4). Au fost observate cazuri de pancreatită acută gravă, fără a fi documentate afecțiuni biliare existente. Similar tratamentului cu alţi chelatori ai ferului, la pacienţii trataţi cu deferasirox s-a observat mai puţin frecvent pierderea auzului pentru sunetele cu frecvenţe înalte şi apariţia opacifierii cristalinului (cataractă incipientă) (vezi pct. 4.4).

Clearance-ul creatininei în supraîncărcarea cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge

În cadrul unei metaanalize retrospective la 2 102 pacienţi adulţi şi copii şi adolescenţi cu beta-talasemie, cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge, trataţi cu deferasirox, comprimate pentru dispersie orală, în cadrul a două studii clinice randomizate şi a patru studii deschise cu durata de până la cinci ani, în timpul primului an de tratament s-a observat o scădere medie a clearance-ului creatininei de 13,2% la pacienţi adulţi (IÎ 95%: ‑14,4% la ‑12,1%; n=935) şi 9,9% (IÎ 95%: ‑11,1% la ‑8,6%; n=1 142) la pacienţi copii şi adolescenţi. La 250 pacienţi urmăriţi timp de până la cinci ani, nu s-a observat nicio scădere ulterioară a valorilor medii ale clearance-ului creatininei.

Studiu clinic la pacienţii cu sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge

În cadrul unui studiu cu durata de 1 an, efectuat la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii şi supraîncărcare cu fier (comprimate pentru dispersie orală la o doză de 10 mg/kg/zi), diareea (9,1%), erupţiile cutanate tranzitorii (9,1%) şi greaţa (7,3%) au fost cele mai frecvente reacţii adverse cauzate de medicament. Au fost raportate concentraţii plasmatice anormale ale creatininei şi valori anormale ale clearance-ului creatininei la 5,5%, respectiv 1,8% dintre pacienţi. Creşterile concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice mai mari de 2 ori față de valoarea iniţială şi de 5 ori limita normală superioară au fost raportate la 1,8% dintre pacienţi.

*Copii şi adolescenţi*

În cadrul a două studii clinice cu durata de până la 5 ani, creşterea şi dezvoltarea sexuală a pacienţilor copii şi adolescenţi trataţi cu deferasirox nu au fost afectate (vezi pct. 4.4).

Diareea este raportată mai frecvent la copii cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani decât la pacienţii mai în vârstă.

Tubulopatia renală a fost raportată, în principal, la copii şi adolescenţi cu beta-talasemie tratată cu deferasirox. În raportările de după punerea pe piață, un procentaj mare de cazuri de acidoză metabolică a apărut la copii în contextul sindromului Fanconi.

A fost raportată pancreatită acută, mai ales la copii și adolescenți.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Supradozaj**

Semnele timpurii de supradozaj acut sunt efecte digestive, cum sunt durere abdominală, diaree, greață și vărsături. Au fost raportate tulburări hepatice și renale, inclusiv cazuri de valori crescute ale enzimelor hepatice și creatininei, cu revenirea la normal după întreruperea definitivă a tratamentului. O doză unică, administrată în mod eronat, de 90 mg/kg a dus la apariția sindromului Fanconi, care s-a rezolvat după tratament.

Nu există un antidot specific pentru deferasirox. Pot fi indicate proceduri standard pentru abordarea terapeutică a supradozajului și tratament simptomatic, după cum este clinic adecvat.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: chelatori de fer, codul ATC: V03AC03.

Mecanism de acţiune

Deferasirox este un chelator activ cu administrare orală, foarte selectiv pentru fier (III). Este un ligand tridentat care leagă cu afinitate mare ferul, în proporţie de 2:1. Deferasirox favorizează eliminarea ferului, în principal în materiile fecale. Deferasirox are o afinitate scăzută pentru zinc şi cupru şi nu determină scăderea constantă a valorilor concentraţiilor plasmatice ale acestor metale.

Efecte farmacodinamice

Într-un studiu privind echilibrul metabolic al ferului la pacienţii adulţi cu talasemie cu supraîncărcare cu fer, administrarea deferasirox, în doze zilnice de 10, 20 şi 40 mg/kg (formula comprimate pentru dispersie orală), a determinat o valoare medie netă a excreţiei de 0,119, 0,329 şi, respectiv 0,445 mg Fe/kg/zi.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Au fost efectuate studii privind eficacitatea clinică a comprimatelor pentru dispersie orală cu EXJADE (denumit în continuare „deferasirox”). Comparativ cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală, doza de deferasirox comprimate filmate este cu 34% mai mică, valoarea dozei fiind rotunjită la cea a unui comprimat cu concentrația cea mai apropiată (vezi pct. 5.2).

S-a studiat administrarea deferasirox la 411 pacienţi adulţi şi adolescenţi (cu vârsta ≥16 ani) şi la 292 pacienţi copii şi adolescenţi (cu vârsta de 2 până la <16 ani) cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge. Dintre pacienţii copii şi adolescenţi, 52 aveau vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani. Afecţiunile subiacente care au necesitat transfuzii au inclus beta-talasemie, siclemie şi alte anemii congenitale şi dobândite (sindroame mielodisplazice [MDS], sindrom Diamond-Blackfan, anemie aplastică şi alte anemii foarte rare).

Tratamentul zilnic deferasirox, formula comprimate pentru dispersie orală, cu doze de 20 şi 30 mg/kg efectuat timp de un an la pacienţi adulţi şi copii şi adolescenţi cu beta-talasemie cărora li s-au efectuat frecvent transfuzii a determinat reduceri ale parametrilor concentraţiei totale de fier din organism; concentraţia hepatică de fier a fost redusă, în medie, cu aproximativ -0,4 şi, respectiv -8,9 mg Fe/g ficat (masă uscată biopsie (mu)), iar concentraţia plasmatică a feritinei a fost redusă, în medie, cu aproximativ -36 şi, respectiv -926 µg/l. În cazul administrării acestor doze similare, valorile raportului dintre cantitatea de fier excretată: aport de fier au fost de 1,02 (indicând echilibrul net al ferului) şi, respectiv 1,67 (indicând eliminarea netă a ferului). Deferasirox a indus răspunsuri similare la pacienţii cu supraîncărcare cu fier având alte tipuri de anemie. Administrarea de doze zilnice de 10 mg/kg (formula comprimate pentru dispersie orală) timp de un an a menţinut concentraţiei hepatică de fier şi a concentraţiei plasmatice a feritinei şi a indus un echilibru net al ferului la pacienţii cărora li se efectuează transfuzii ocazionale sau exsanguino-transfuzii. Concentraţia plasmatică a feritinei, evaluată prin monitorizare lunară, a evidenţiat modificări ale concentraţiei hepatice de fer, indicând faptul că tendinţa de evoluţie a concentraţiei plasmatice a feritinei poate fi utilizată pentru a monitoriza răspunsul terapeutic. Date clinice limitate (29 pacienţi cu funcţie cardiacă normală la momentul iniţial) obţinute prin utilizarea IRM indică faptul că tratamentul cu deferasirox 10-30 mg/kg/zi (formula comprimate pentru dispersie orală) timp de 1 an poate reduce, de asemenea, cantitatea de fier depozitată în inimă (în medie, valoarea T2\* din cadrul IRM a crescut de la 18,3 la 23,0 milisecunde).

Analiza principală a studiului pivot comparativ care a inclus 586 pacienţi cu beta-talasemie şi supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor nu a demonstrat non-inferioritatea deferasirox comprimate pentru dispersie orală faţă de deferoxamină în cadrul analizei populaţiei totale de pacienţi. Într-o analiză post-hoc a acestui studiu, a rezultat că, în subgrupul de pacienţi care prezentau concentraţii hepatice ale ferului ≥7 mg Fe/g mu trataţi cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală (20 şi 30 mg/kg) sau deferoxamină (35 până la ≥50 mg/kg), s-au obţinut criteriile de non-inferioritate. Cu toate acestea, la pacienţii cu concentraţii hepatice ale ferului <7 mg Fe/g mu trataţi cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală (5 şi 10 mg/kg) sau deferoxamină (20 până la 35 mg/kg), nu s-a putut stabili non-inferioritatea din cauza dezechilibrului de administrare a celor doi chelatori. Acest dezechilibru s-a produs deoarece pacienţilor trataţi cu deferoxamină li s-a permis să continue tratamentul cu doza utilizată înaintea studiului chiar dacă aceasta era mai mare decât doza specificată în protocol. Cincizeci şi şase de pacienţi cu vârstă sub 6 ani au fost incluşi în acest studiu pivot, iar la 28 dintre aceştia s-a administrat deferasirox comprimate pentru dispersie orală.

Conform rezultatelor studiilor preclinice şi clinice, a rezultat că deferasirox comprimate pentru dispersie orală ar putea fi la fel de activ ca deferoxamina atunci când este utilizat într-un raport al dozelor de 2:1 (adică o doză de deferasirox comprimate pentru dispersie orală care reprezintă numeric jumătate din doza de deferoxamină). Pentru deferasirox granule, poate fi avut în vedere un raport de dozare de 3:1 (și anume, o doză de deferasirox granule care, numeric, reprezintă o treime din doza de deferoxamină). Cu toate acestea, această recomandare de dozaj nu a fost evaluată prospectiv în studii clinice.

În plus, la pacienţii cu diverse tipuri rare de anemie sau cu siclemie, având concentraţii hepatice ale ferului ≥7 mg Fe/g mu, administrarea deferasirox comprimate pentru dispersie orală în doze de până la 20 şi 30 mg/kg a determinat o scădere a concentraţiei hepatice a ferului şi a concentraţiei plasmatice a feritinei comparabilă cu cea obţinută la pacienţii cu beta-talasemie.

A fost efectuat un studiu randomizat, controlat cu placebo, la 225 pacienți cu MDS (risc redus/intermediar-1) și supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge. Rezultatele acestui studiu sugerează faptul că există un impact negativ al deferasirox asupra supraviețuirii fără evenimente (SFE, un criteriu final compus, care include evenimente cardiace non-letale sau evenimente hepatice) și concentrațiilor plasmatice ale feritinei. Profilul de siguranță a corespuns studiilor anterioare efectuate la pacienții adulți cu MDS.

Într-un studiu observațional, cu durata de 5 ani, în care s-a administrat deferasirox la 267 copii cu vârsta cuprinsă între 2 și <6 ani (la înrolare), cu hemosideroză transfuzională, nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere clinic privind profilul de siguranță și tolerabilitate al Exjade la pacienții copii, cu vârsta cuprinsă între 2 și <6 ani, comparativ cu populația generală de pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta mai mare, inclusiv creșteri ale valorilor creatininemiei de >33% și peste limita normală superioară, în ≥2 ocazii consecutive (3,1%), și creșterea valorilor alanin aminotransferazei (ALT) de peste 5 ori limita normală superioară (4,3%). Au fost raportate evenimente unice de creștere a valorilor ALT și aspartat aminotransferazei la 20,0%, respectiv 8,3%, dintre cei 145 pacienți care au finalizat studiul.

Într-un studiu pentru evaluarea siguranței deferasirox comprimate filmate și comprimate pentru dispersie orală, 173 pacienți adulți, copii și adolescenți, cu talasemie dependentă de transfuziile de sânge sau sindrom mielodisplastic au fost tratați timp de 24 săptămâni. S-a observat un profil comparabil de siguranță pentru comprimate filmate și comprimate pentru dispersie orală.

A fost efectuat un studiu randomizat, deschis 1:1, la 224 pacienți copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 2 și <18 ani, cu anemie dependentă de transfuzii și supraîncărcare cu fer, pentru a evalua complianța la tratament, eficacitatea acestuia și siguranța deferasirox formula granulară comparativ cu formula comprimate pentru dispersie orală. Majoritatea pacienților (142, 63,4%) din studiu au avut beta-talasemie majoră, 108 (48,2%) pacienți nu au fost supuși anterior terapiei de chelare cu fier (TCF) (vârsta medie de 2 ani, 92,6% cu vârsta cuprinsă între 2 și <10 ani) și 116 (51,8%) au fost supuși anterior TCF (vârsta medie de 7,5 ani, 71,6% cu vâsta cuprinsă între 2 și <10 ani) fiind administrat anterior deferasirox la 68,1% dintre aceștia. În analiza primară efectuată la pacienții care nu au fost supuși anterior la TCF, după 24 de săptămâni de tratament, rata complianței a fost de 84,26% și 86,84% în brațul pacienților care au primit comprimate pentru dispersie orală, respectiv în brațul pacienților care au primit deferasirox granule, fără diferențe statistice semnificative. În mod similar, nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește modificările valorilor medii față de cele inițiale ale feritinei serice (FS) între cele două brațe de tratament (‑171,52 μg/l [IÎ 95%: ‑517,40, 174,36] pentru comprimate cu dispersie orală (DO) și 4,84 μg/l [IÎ 95%: ‑333,58, 343,27] pentru formulele granulare, diferența dintre valorile medii [granule - DO] 176,36 μg/l [IÎ 95%: ‑129,00, 481,72], valoarea p=0,25 în ambele cazuri). Studiul a concluzionat că eficacitatea tratamentului și complianța la tratament nu au fost diferite între brațele de tratament în care s-au administrat deferasirox granule și deferasirox comprimate pentru dispensie orală, la momente diferite în timp (24 și 48 săptămâni). Per total, profilul de siguranță a fost comparabil între formulele granulare și comprimate pentru dispersie orală.

La pacienţii cu sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge şi supraîncărcare cu fer, tratamentul cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală a fost evaluat în cadrul unui studiu cu durata de 1 an, randomizat, dublu orb, placebo controlat. Studiul a comparat eficacitatea a două scheme de tratament diferite cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală (doze iniţiale de 5 şi 10 mg/kg/zi, 55 pacienţi în fiecare braţ de tratament) şi eficacitatea placebo (56 de pacienţi). Studiul a inclus 145 de pacienţi adulţi şi 21 de pacienţi copii şi adolescenţi. Parametrul primar de eficacitate a fost modificarea concentraţiei hepatice de fier (CHF) de la valoarea iniţială la 12 luni de tratament. Unul dintre parametrii secundari de eficacitate a fost modificarea concentraţiei plasmatice de feritină de la valoarea iniţială la valoarea înregistrată în al patrulea trimestru. La doza iniţială de 10 mg/kg/zi, deferasirox comprimate pentru dispersie orală a determinat reduceri ale parametrilor concentraţiei totale de fier din organism. În medie, concentraţia hepatică de fier a scăzut cu 3,80 mg Fe/g ms la pacienţii trataţi cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală (doza iniţială 10 mg/kg/zi) şi a crescut cu 0,38 mg Fe/g ms la pacienţii trataţi cu placebo (p<0,001). În medie, concentraţia plasmatică de feritină a scăzut cu 222,0 µg/l la pacienţii trataţi cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală (doza iniţială 10 mg/kg/zi) şi a crescut cu 115 µg/l la pacienţii trataţi cu placebo (p<0,001).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

EXJADE granule demonstrează o biodisponibilitate mai mare comparativ cu cea a EXJADE, formula comprimate pentru dispersie orală. După ajustarea concentrației, formula granule (concentrație 4 x 90 mg) a fost echivalentă cu EXJADE comprimate pentru dispersie orală (concentrație 500 mg) în ce privește aria medie de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) în condiții de repaus alimentar. Cmax a crescut cu 34% (IÎ 90%: 27,9% ‑ 40,3%); totuși, analiza expunerii clinice/răspuns nu a evidențiat dovezi ale efectelor relevante din punct de vedere clinic al unei astfel de creșteri.

Absorbţie

Deferasirox (formula comprimate pentru dispersie orală) este absorbit după administrare orală, cu o valoare mediană a timpului până la atingerea concentraţiei plasmatice maxime (tmax) de aproximativ 1,5 până la 4 ore. Biodisponibilitatea absolută (ASC) pentru deferasirox (formula comprimate pentru dispersie orală) este de aproximativ 70% comparativ cu cea determinată de doza administrată intravenos. Nu a fost stabilită biodisponibilitatea absolută a formulei granule. Biodisponibilitatea deferasirox granule a fost cu 52% mai mare decât cea asociată comprimatelor pentru dispersie orală.

Un studiu privind efectul alimentelor, care a implicat administrarea granulelor la voluntari sănătoși în condiții de repaus alimentar și împreună cu alimente cu conținut scăzut de grăsimi (conținut de grăsimi = aproximativ 30% din calorii) sau conținut ridicat de grăsimi (conținut de grăsimi >50% din calorii) a evidențiat faptul că ASC și Cmax au înregistrat o scădere ușoară după o masă cu conținut scăzut de grăsimi (cu 10%, respectiv 11%). După o masă cu conținut crescut de grăsimi, numai ASC a crescut ușor (cu 18). Când granulele au fost administrate cu piure de mere sau iaurt, efectul alimentelor a fost absent.

Distribuţie

Deferasirox se leagă în proporţie mare (99%) de proteinele plasmatice, aproape exclusiv de albuminele plasmatice, şi are un volum de distribuţie redus, de aproximativ 14 litri la adulţi.

Metabolizare

Glucuronoconjugarea este principala cale de metabolizare a deferasirox, urmată de excreţia biliară. Este probabil să aibă loc deconjugarea glucuronoconjugaţilor în intestin şi reabsorbţia ulterioară (ciclu enterohepatic): într-un studiu la voluntari sănătoşi, administrarea de colestiramină după o doză unică de deferasirox a determinat reducere cu 45% a expunerii la deferasirox (ASC).

Deferasirox este, în principal, glucuronoconjugat pe calea UGT1A1 şi, într-o mai mică măsură, pe calea UGT1A3. Metabolizarea (oxidativă) catalizată de CYP450 a deferasirox-ului pare să aibă importanţă minoră la om (aproximativ 8%). *In vitro*, nu s-a observat inhibarea metabolizării deferasirox de către hidroxiuree.

Eliminare

Deferasirox şi metaboliţii săi sunt excretaţi, în principal, în materiile fecale (84% din doză). Excreţia renală a deferasirox şi metaboliţilor săi este minimă (8% din doză). Timpul mediu de înjumătăţire prin eliminare (t1/2) a variat între 8 şi 16 ore. Transportorii MRP2 şi MXR (BCRP) sunt implicaţi în excreţia biliară a deferasirox.

Liniaritate/Non-liniaritate

La starea de echilibru, valorile Cmax şi ASC0-24ore ale deferasirox cresc aproximativ liniar cu doza administrată. După administrarea de doze multiple, expunerea a crescut cu un factor de acumulare de 1,3 până la 2,3.

Caracteristici la pacienţi

*Pacienţi copii şi adolescenţi*

Expunerea totală la deferasirox observată la adolescenţi (cu vârsta de 12 până la ≤17 ani) şi copii (2 până la <12 ani) după administrarea de doze unice şi repetate a fost mai mică decât la pacienţii adulţi. La copiii cu vârsta mai mică de 6 ani expunerea a fost cu aproximativ 50% mai scăzută decât la adulţi. Deoarece doza este ajustată individual în funcţie de răspuns, nu se anticipează ca acest lucru să aibă consecinţe clinice.

*Sex*

Femeile prezintă o valoare mai redusă (cu 17,5%) a clearance-ului aparent al deferasirox faţă de bărbaţi. Deoarece doza este ajustată individual în funcţie de răspuns, nu se anticipează ca acest lucru să aibă consecinţe clinice.

*Pacienţi vârstnici*

Nu s-a studiat profilul farmacocinetic al deferasirox la vârstnici (cu vârsta de 65 ani sau mai mult).

*Insuficienţa renală sau hepatică*

Nu s-a studiat profilul farmacocinetic al deferasirox la pacienţii cu insuficienţă renală. Profilul farmacocinetic al deferasirox nu a fost influenţat de concentraţiile plasmatice ale transaminazelor hepatice de până la 5 ori mai mari decât limita superioară a intervalului valorilor normale.

În cadrul unui studiu clinic care a utilizat doze unice de 20 mg/kg deferasirox comprimate pentru dispersie orală, expunerea medie a crescut cu 16% la subiecţi cu insuficienţă hepatică uşoară (Child-Pugh clasa A) şi cu 76% la subiecţi cu insuficienţă hepatică moderată (Child-Pugh clasa B) comparativ cu funcţia hepatică normală. Cmax medie a deferasirox la subiecţi cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată a crescut cu 22%. Expunerea a crescut de 2,8 ori la un subiect cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea sau carcinogenitatea. Principalele constatări au fost toxicitatea renală şi opacifierea cristalinului (cataractă). Rezultate similare s-au constatat la animalele nou-născute şi foarte tinere. Se consideră că toxicitatea renală apare, în principal, ca urmare a carenţei de fier la animalele care nu au avut anterior supraîncărcare cu fer.

Rezultatele testelor de genotoxicitate *in vitro* au fost negative (testul Ames, testul aberaţiilor cromozomiale) în timp ce administrarea dozelor letale de deferasirox a determinat *in vivo* formarea de micronuclei la nivelul măduvei hematogene, dar nu şi la nivelul ficatului, la şobolanii fără supraîncărcare cu fer. Nu s-au observat asemenea efecte la şobolanii cu supraîncărcare anterioară cu fer. Deferasirox nu a fost carcinogen atunci când a fost administrat la şobolani în cadrul unui studiu cu durata de 2 ani şi la şoareci heterozigoţi transgenici p53+/- în cadrul unui studiu cu durata de 6 luni.

Potenţialul de toxicitate asupra funcţiei de reproducere a fost evaluat la şobolani şi iepuri. Deferasirox nu a fost teratogen, dar a determinat la şobolani o frecvenţă crescută a variaţiilor scheletice şi a puilor născuţi morţi în cazul administrării de doze mari, care au determinat toxicitate severă la femelele care nu prezentau supraîncărcare cu fer. Deferasirox nu a determinat alte efecte asupra fertilităţii sau funcţiei de reproducere.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Povidonă

Stearat de magneziu

Siliciu coloidal anhidru

Poloxamer

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Plic din tereftalat de polietilenă (PET)/aluminiu/folie de polietilenă (PE)

Ambalaje pentru unitatea comercială conținând 30 plicuri.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerinţe speciale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EXJADE 90 mg granule

EU/1/06/356/020

EXJADE 180 mg granule

EU/1/06/356/021

EXJADE 360 mg granule

EU/1/06/356/022

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 28 august 2006

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 18 aprilie 2016

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. condiŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

EXJADE 90 mg, 180 mg și 360 mg comprimate filmate

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Germania

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.

Str. Livezeni nr. 7A

540472 Targu Mures

România

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Germania

EXJADE 90 mg, 180 mg and 360 mg granule în plic

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Germania

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerințele pentru depunereaRPAS privind siguranţa pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD),menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).
* Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea EXJADE în fiecare Stat Membru, DAPP trebuie să convină asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv medii de comunicare, modalități de distribuție și orice alte aspecte ale programului, împreună cu autoritatea națională competentă.

Programul educațional are ca scop informarea profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților pentru a reduce la minimum riscurile:

* Nerespectării dozelor și monitorizării biologice
* Erori de medicație cauzate de trecerea între EXJADE comprimate filmate/granule și versiuni generice ale deferasirox comprimate pentru dispersie orală.

Riscul asociat erorii de medicație apare din cauza trecerii între EXJADE comprimate filmate/granule și formule generice generice ale deferasirox comprimate pentru dispersie orală disponibile pe piață, provenind de la DAPP diferiți și, după cum este cazul, în funcție de coexistența acestor formule la nivel național. DAPP se va asigura că în fiecare Stat Membru unde este pus pe piață EXJADE, se pune la dispoziție tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților care vor prescrie, dispensa, respectiv utiliza EXJADE, următorul pachet educațional privind formulele disponibile (de exemplu, EXJADE comprimate filmate și EXJADE granule) pentru toate indicațiile:

* Material educațional destinat medicilor
* Pachet informațional destinat pacienților

Trebuie efectuate distribuiri periodice suplimentare mai ales după ce sunt efectuate modificări substanțiale de siguranță ale informațiilor privind produsul care să justifice actualizări ale materialului educațional.

DAPP va utiliza cutii exterioare, blistere și comprimate distinct pentru formule (comprimate filmat și granule).

Materialul educațional pentru medici trebuie să conțină:

* Rezumatul caracteristicilor produsului
* Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății (care include o listă pentru medicul prescriptor)

**Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății** va conține următoarele elemente cheie, după cum este cazul, în funcție de coexistența formulelor de deferasirox la nivel național:

* Descrirea formulelor disponibile ale deferasirox (EXJADE comprimate filmate și granule) în UE
  + Scheme diferite de dozare
  + Condiții diferite de administrare
* Tabelul de conversie a dozei de EXJADE comprimate filmate/granule și EXJADE comprimate pentru dispersie orală ca referință la trecerea dintre EXJADE comprimate filmate/granule și versiuni generice ale deferasirox comprimate pentru dispersie orală
* Dozele recomandate și reguli pentru începerea tratamentului
* Necesitatea de a monitoriza lunar concentraţia plasmatică a feritinei
* Faptul că deferasirox cauzează creşteri ale creatininemiei la unii pacienţi
  + Necesitatea de a monitoriza creatininemia
    - De două ori înainte de iniţierea tratamentului
    - În fiecare săptămână în prima lună după iniţierea tratamentului sau după modificarea acestuia
    - După aceea, lunar
  + Necesitatea de a reduce cu 7 mg/kg doza, în cazul în care creşte creatininemia:
    - Adulţi: >33% peste nivelul iniţial şi clearance-ul creatininei <LNI (90 ml/minut)
    - Copii şi adolescenţi: fie >LSVN sau clearance-ul creatininei scade la <LNI la două vizite consecutive.
  + Necesitatea de a întrerupe tratamentul după reducerea dozei în cazul în care creatininemia creşte:
    - Adulţi şi copii şi adolescenţi: rămân la >33% peste valoarea iniţială sau valoarea clearance-ului creatininei <LNI (90 ml/minut)
  + Necesitatea de a lua în calcul o biopsie renală:
    - Când creatininemia este crescută şi dacă a fost detectată o altă anomalie (de exemplu proteinurie, semne ale sindromului Fanconi).
* Importanţa determinării valorii clearance-ului creatininei
* Prezentare pe scurt a metodelor de determinare a clearance-ului creatininei
* Faptul că la pacienţii trataţi cu EXJADE poate apărea creşterea concentraţiei plasmatice a transaminazelor hepatice
  + Necesitatea efectuării unor teste funcţionale hepatice înainte de prescriere, apoi la intervale lunare sau mai des dacă este indicat din punct de vedere clinic
  + Să nu prescrie medicamentul pacienţilor cu afecţiuni hepatice severe preexistente
  + Necesitatea întreruperii tratamentului dacă se observă o creştere persistentă şi progresivă a concentraţiilor plasmatice ale enzimelor hepatice.
* Necesitatea unei examinări auditive şi oftalmologice anuale
* Necesitatea redactării unui tabel îndrumător care evidenţiază determinările de dinaintea tratamentului ale creatininemiei, clearance-ului creatininei, proteinuriei, concentraţiilor plasmatice ale enzimelor hepatice, concentraţiei plasmatice a feritinei, de exemplu:

|  |  |
| --- | --- |
| Înainte de iniţierea tratamentului |  |
| Creatininemia în Ziua - X | Valoarea 1 |
| Creatininemie în Ziua - Y | Valoarea 2 |

X şi Y sunt zilele (a se stabili) în care trebuie efectuate determinările dinaintea tratamentului.

* Un avertisment privind riscul de chelare excesivă și necesitatea monitorizării atente a valorilor feritinei serice și a funcției renale și hepatice.
* Reguli pentru ajustarea dozelor și întreruperea tratamentului când sunt atinse concentrația țintă de feritină +/- concentrația țintă de fier la nivel hepatic.
* Recomandări privind tratamentul în sindroamele talasemiei independente de tranfuziile de sânge (NTDT):
  + Informații privind faptul că un singur ciclu de tratament este propus pentru pacienții NTDT
  + Un avertisment privind necesitatea unei monitorizări mai atente a concentrației de fier la nivel hepatic și a concentrației plasmatice de feritină la copii și adolescenți
  + Un avertisment privind consecințele necunoscute în prezent ale tratamentului cronic la copii și adolescenți

**Pachetul informațional pentru pacient** trebuie să conțină:

* Prospectul pentru pacient
* Ghidul pacientului

Ghidul pentru pacient trebuie să includă următoarele elemente cheie:

* + Informaţii despre necesitatea unei monitorizări periodice şi momentele când trebuie efectuată aceasta, a creatininemiei, a clearance-ului creatininei, a proteinuriei, a concentraţiilor plasmatice ale enzimelor hepatice, a concentraţiei plasmatice a feritinei
  + Informaţii despre faptul că poate fi luată în calcul efectuarea unei biopsii renale dacă apar tulburări renale semnificative
  + Disponibilitatea câtorva formule orale (de exemplu, comprimate filmate, granule și versiunea generică a deferasirox comprimate pentru dispersie orală) și diferențele dintre aceste formule (și anume, scheme diferite de dozare, condiții diferite de administrare, mai ales cu alimente)
* **Obligaţii pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

|  |  |
| --- | --- |
| **Descriere** | **Data de finalizare** |
| Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): Pentru a evalua expunerea și siguranța pe termen lung ale deferasirox comprimate pentru dispersie orală și comprimate filmate, DAPP trebuie să efectueze un studiu observaţional de tip cohortă la pacienţii copii şi adolescenţi cu talasemie independentă de transfuziile de sânge, cu vârsta peste 10 ani la care deferoxamina este contraindicată sau care se desfășoară în mod inadecvat conform unui protocol agreat de CHMP. Raportul privind studiul clinic trebuie dupus de | Iulie 2025 |

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

**A. ETICHETAREA**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Exjade 90 mg comprimate filmate

deferasirox

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE** |

Fiecare comprimat conține deferasirox 90 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimate filmate

30 comprimate filmate

90 comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/06/356/011 30 comprimate filmate

EU/1/06/356/012 90 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Exjade 90 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJUL COLECTIV (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Exjade 90 mg comprimate filmate

deferasirox

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține deferasirox 90 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimate filmate

Ambalaj colectiv: 300 (10 ambalaje a câte 30) comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/06/356/013 300 (10 ambalaje a câte 30) comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Exjade 90 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Exjade 90 mg comprimate filmate

deferasirox

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține deferasirox 90 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimate filmate

30 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/06/356/013 300 (10 ambalaje a 30) comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Exjade 90 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Exjade 90 mg comprimate filmate

deferasirox

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Exjade 180 mg comprimate filmate

deferasirox

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE** |

Fiecare comprimat conține deferasirox 180 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimate filmate

30 comprimate filmate

90 comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/06/356/014 30 comprimate filmate

EU/1/06/356/015 90 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Exjade 180 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJUL COLECTIV (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Exjade 180 mg comprimate filmate

deferasirox

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține deferasirox 180 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimate filmate

Ambalaj colectiv: 300 (10 ambalaje a câte 30) comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/06/356/016 300 (10 ambalaje a câte 30) comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Exjade 180 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Exjade 180 mg comprimate filmate

deferasirox

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține deferasirox 180 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimate filmate

30 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/06/356/016 300 (10 ambalaje a 30) comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Exjade 180 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Exjade 180 mg comprimate filmate

deferasirox

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Exjade 360 mg comprimate filmate

deferasirox

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE** |

Fiecare comprimat conține deferasirox 360 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimate filmate

30 comprimate filmate

90 comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/06/356/017 30 comprimate filmate

EU/1/06/356/018 90 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Exjade 360 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJUL COLECTIV (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Exjade 360 mg comprimate filmate

deferasirox

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține deferasirox 360 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimate filmate

Ambalaj colectiv: 300 (10 ambalaje a câte 30) comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/06/356/019 300 (10 ambalaje a câte 30) comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Exjade 360 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Exjade 360 mg comprimate filmate

deferasirox

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține deferasirox 360 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimate filmate

30 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/06/356/019 300 (10 ambalaje a 30) comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Exjade 360 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Exjade 360 mg comprimate filmate

deferasirox

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Exjade 90 mg granule în plic

deferasirox

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE** |

Fiecare plic conține deferasirox 90 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Granule în plic

30 plicuri

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/06/356/020 30 plicuri

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Exjade 90 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**PLICURI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Exjade 90 mg granule

deferasirox

Administrare orală

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

162 mg

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Exjade 180 mg granule în plic

deferasirox

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE** |

Fiecare plic conține deferaxirox 180 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Granule în plic

30 plicuri

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/06/356/021 30 plicuri

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Exjade 180 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**PLICURI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Exjade 180 mg granule

deferasirox

Administrare orală

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

324 mg

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Exjade 360 mg granule în plic

deferasirox

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE** |

Fiecare plic conține deferaxirox 360 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Granule în plic

30 plicuri

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/06/356/022 30 plicuri

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Exjade 360 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**PLICURI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Exjade 360 mg granule

deferasirox

Administrare orală

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

648 mg

**6. ALTE INFORMAŢII**

**B. PROSPECTUL**

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**EXJADE 90 mg comprimate filmate**

**EXJADE 180 mg comprimate filmate**

**EXJADE 360 mg comprimate filmate**

deferasirox

C:\Users\horemansk\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Word\BT_1000x858px.pngAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Puteţi să fiţi de ajutor raportând orice reacţii adverse pe care le puteţi avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
3. Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
4. Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este EXJADE şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi EXJADE

3. Cum să luaţi EXJADE

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează EXJADE

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este EXJADE şi pentru ce se utilizează**

**Ce este EXJADE**

EXJADE conţine o substanţă activă numită deferasirox. Acesta este un chelator de fier, care este un medicament utilizat pentru a elimina surplusul de fier din organism (numit şi supraîncărcare cu fier). Acesta captează şi elimină surplusul de fier, care este apoi excretat, în principal, în scaun.

**Pentru ce se utilizează EXJADE**

Transfuziile repetate de sânge pot fi necesare la pacienţii cu diverse tipuri de anemii (de exemplu talasemie, anemie cu celule în seceră sau sindroame mielodisplazice (MDS)). Cu toate acestea, transfuziile repetate de sânge pot determina o acumulare de fier în exces. Aceasta se produce deoarece sângele conţine fier şi organismul dumneavoastră nu dispune de un mod natural de a elimina surplusul de fier pe care îl obţineţi o dată cu transfuziile de sânge. La pacienţii cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii, încărcarea cu fier poate apărea, de asemenea, în timp, în principal, din cauza absorbţiei crescute a ferului din alimentaţie, ca răspuns la numărul redus de celule ale sângelui. În timp, surplusul de fier poate produce leziuni la nivelul organelor vitale, cum sunt ficatul şi inima. Medicamentele numite *chelatori de fier* sunt utilizate pentru a elimina surplusul de fier şi pentru a reduce riscul de producere a leziunilor organice.

EXJADE este utilizat pentru tratarea supraîncărcării cronice cu fier apărută ca urmare a transfuziilor frecvente de sânge la pacienţii cu beta-talasemie majoră cu vârsta de 6 ani sau mai mari.

De asemenea, EXJADE este utilizat pentru a trata supraîncărcarea cronică cu fier atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat la pacienţii cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fier apărută ca urmare a transfuziilor de sânge ocazionale la pacienţi cu alte tipuri de anemii şi la copii cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani.

EXJADE este utilizat, de asemenea, atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat la pacienţi cu vârsta de 10 ani sau peste această vârstă, care au supraîncărcare cu fier asociată cu sindroamele de talasemie, dar care nu sunt dependenţi de transfuzii.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi EXJADE**

**Nu luaţi EXJADE**

- dacă sunteţi alergic la deferasirox sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă este valabil în cazul dumneavoastră, **spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a lua EXJADE**. Dacă presupuneţi că puteţi fi alergic(ă), adresaţi-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

1. dacă aveţi afecţiuni moderate sau severe ale rinichilor.
2. dacă utilizaţi în prezent orice alte medicamente pentru chelarea fierului.

**EXJADE nu este recomandat**

1. dacă sunteţi într-un stadiu avansat de sindrom mielodisplazic (MDS; producţie scăzută de celule sanguine de către măduva osoasă) sau suferiţi de cancer în stadiu avansat.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi EXJADE, adresaţi-vămedicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă aveţi probleme cu rinichii sau ficatul.

- dacă aveţi probleme cu inima din cauza supraîncărcării cu fier.

- dacă observaţi scăderea marcată a cantităţii de urină pe care o eliminaţi (semn al unei probleme a rinichilor).

- dacă aveţi o erupţie trecătoare severă pe piele sau dificultăţi în respiraţie şi ameţeli sau umflarea în principal a feţei şi gâtului (semne ale unei reacţii alergice severe, vezi şi punctul 4 „Reacţii adverse posibile”).

- dacă prezentaţi o combinaţie a oricărora dintre simptomele următoare: erupţii trecătoare pe piele, suferiţi de înroşirea pielii, prezentaţi vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, suferiţi de descuamarea pielii, febră mare, simptome similare gripei, ganglioni limfatici măriţi (semne ale unei reacţii severe pe piele, vezi şi punctul 4 „Reacţii adverse posibile”).

- dacă prezentaţi o asociere de simptome precum somnolenţă, durere în regiunea abdominală superioară dreaptă, îngălbenirea sau accentuarea îngălbenirii pielii sau ochilor şi urină de culoare închisă (semne ale unor probleme ale ficatului).

- dacă prezentați dificultăți în a gândi, a vă aminti lucruri sau a rezolva probleme, a fi alert sau conștient sau dacă prezentați somnolență însoțită de o stare de lipsă de energie (semne ale unei concentrații mari de amoniac în sânge, care pot fi asociate cu probleme ale ficatului sau rinichilor, vedeți și secțiunea „Reacții adverse posibile”).

- dacă vărsaţi sânge şi/sau aveţi scaune de culoare neagră.

- dacă prezentaţi dureri abdominale frecvente, în special după masă sau după ce luaţi EXJADE.

- dacă prezentaţi arsuri frecvente în capul pieptului.

- dacă aveţi un număr redus de trombocite sau leucocite la analizele de sânge.

- dacă prezentaţi vedere înceţoşată.

- dacă aveţi diaree sau vărsături.

Dacă oricare dintre acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră, spuneţi-i imediat medicului dumneavoastră.

**Urmărirea tratamentului dumneavoastră cu EXJADE**

În timpul tratamentului vi se vor efectua periodic analize ale sângelui şi urinei. Acestea vor supraveghea cantitatea de fier din sângele dumneavoastră (concentraţie sanguină de *feritină*) pentru a vedea cât de bine acţionează EXJADE. De asemenea, analizele vă vor supraveghea funcţia rinichilor (concentraţia din sânge a creatininei, prezenţa proteinelor în urină) şi a ficatului (concentraţia sanguină a transaminazelor). Este posibil ca medicul dumneavoastră să solicite să vi se efectueze o biopsie a rinichiului dacă acesta suspectează deteriorarea semnificativă a rinichiului. De asemenea, vi se pot efectua teste RMN (de rezonanţă magnetică nucleară) pentru a stabili cantitatea de fier de la nivelul ficatului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va ţine seama de aceste analize atunci când va decide ce doză de EXJADE este cea mai potrivită pentru dumneavoastră şi, de asemenea, va utiliza aceste teste pentru a decide când trebuie să întrerupeţi administrarea EXJADE.

Ca măsură de precauţie, vederea şi auzul dumneavoastră vor fi examinate în fiecare an în timpul tratamentului.

**EXJADE împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente. Este vorba în mod special de:

- alţi chelatori de fer, care nu trebuie administraţi împreună cu EXJADE,

- antiacide (medicamente utilizate pentru tratamentul arsurilor în capul pieptului) care conţin aluminiu, care nu trebuie administrate în acelaşi moment al zilei cu EXJADE,

- ciclosporină (utilizată pentru a preveni respingerea de către organism a unui organ transplantat sau în cazul altor boli, cum sunt poliartrita reumatoidă sau dermatita atopică),

- simvastatină (utilizată pentru a scădea nivelul colesterolului),

- anumite medicamente antialgice sau medicamente antiinflamatoare (de exemplu acid acetilsalicilic, ibuprofen, corticosteroizi),

- bifosfonaţi orali (utilizaţi pentru tratamentul osteoporozei),

- medicamente anticoagulante (utilizate pentru a preveni sau trata coagularea sângelui),

- contraceptive hormonale (medicamente pentru prevenirea sarcinii),

- bepridil, ergotamină (utilizate pentru probleme cu inima și migrene),

- replaniglidă (utilizat în tratamentul diabetului zaharat),

- rifampicină (utilizată în tratamentul tuberculozei),

- fenitoină, fenobarbital, carbamazepină (utilizate în tratamentul epilepsiei),

- ritonavir (utilizat în tratamentul infecţiei cu HIV),

- paclitaxel (utilizat în tratamentul cancerului),

- teofilină (utilizată în tratamentul afecţiunilor respiratorii, cum este astmul bronşic),

- clozapină (utilizată în tratamentul tulburărilor psihice, cum ar fi schizofrenia),

- tizanidină (utilizată ca relaxant al muşchilor),

- colestiramină (utilizată pentru reducerea nivelurilor de colesterol din sânge),

- busulfan (utilizat ca tratament înainte de transplant pentru a distruge măduva osoasă inițială înainte de transplant),

- midazolam (utilizat pentru ameliorarea anxietății și/sau insomniei).

Pot fi necesare analize suplimentare pentru a supraveghea concentraţiile din sânge ale unora dintre aceste medicamente.

**Vârstnici (persoane cu vârsta de 65 ani sau mai mult)**

EXJADE poate fi utilizat de către persoane cu vârsta de 65 ani sau mai mult în aceeaşi doză ca şi pentru alţi adulţi. Pacienţii vârstnici pot prezenta mai multe reacţii adverse (în special diaree) decât pacienţii mai tineri. Aceştia trebuie urmăriţi cu atenţie de medicul lor pentru detectarea reacţiilor adverse care pot necesita modificarea tratamentului.

**Copii şi adolescenţi**

EXJADE poate fi utilizat la copii şi adolescenţi cu vârsta de 2 ani sau mai mult cărora li se administrează transfuzii regulate de sânge şi la copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani sau mai mult cărora nu li se administrează transfuzii regulate de sânge. Pe măsură ce pacientul creşte, medicul va modifica doza.

EXJADE nu este recomandat la copiii cu vârsta sub 2 ani.

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se recomandă administrarea EXJADE în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Dacă, în prezent, utilizaţi un contraceptiv hormonal pentru a evita apariţia sarcinii, trebuie să utilizaţi o metodă contraceptivă suplimentară sau alternativă (de exemplu, prezervativ), deoarece EXJADE poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale.

Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu EXJADE.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Dacă vă simţiţi ameţit după ce aţi luat EXJADE, nu conduceţi vehicule sau nu folosiţi unelte sau utilaje până când nu vă simţiţi bine.

**EXJADE conține sodiu**

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat , adică practic „nu conţine sodiu”.

**3. Cum să luaţi EXJADE**

Tratamentul cu EXJADE va fi supravegheat de către un medic cu experienţă în tratamentul supraîncărcării cu fier apărută ca urmare a transfuziilor de sânge.

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

**Cât EXJADE trebuie să luaţi**

Pentru toţi pacienţii doza de EXJADE depinde de greutatea corpului. Medicul dumneavoastră va calcula doza de care aveţi nevoie şi vă va spune câte comprimate să luaţi în fiecare zi.

* Doza zilnică uzuală de EXJADE comprimate filmate la începutul tratamentului pentru pacienţi cărora li se administrează transfuzii regulate de sânge este de 14 mg pe kilogram greutate corporală. Medicul vă poate recomanda o doză de început mai mare sau mai mică, în funcţie de necesităţile dumneavoastră de tratament.
* Doza zilnică obişnuită de EXJADE comprimate filmate la începutul tratamentului pentru pacienţi cărora nu li se administrează transfuzii regulate de sânge este de 7 mg pe kilogram greutate corporală.
* În funcţie de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră vă poate modifica mai târziu tratamentul prin creşterea sau scăderea dozei.
* Doza zilnică maximă recomandată de EXJADE comprimate filmate este:
* 28 mg pe kilogram greutate corporală pentru pacienţi cărora li se administrează transfuzii regulate de sânge,
* 14 mg pe kilogram greutate corporală pentru pacienţi adulţi cărora nu li se administrează transfuzii regulate de sânge,
* 7 mg per kilogram greutate corporală pentru copii şi adolescenţi cărora nu li se administrează transfuzii regulate de sânge.

În unele țări, deferasirox poate fi disponibil sub formă de comprimate pentru dispersie orală, fabricate de alți producători. Dacă treceți de la astfel de comprimate pentru dispersie orală la EXJADE comprimate filmate, doza dumneavoastră se va schimba. Medicul dumneavoastră va calcula doza de care aveți nevoie și vă va spune cât de multe comprimate filmate să luați în fiecare zi.

**Când să luaţi EXJADE**

* Luaţi EXJADE o dată pe zi, zilnic, la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi, cu puțină apă.
* Luați EXJADE comprimate filmate fie pe stomacul gol, fie cu o masă ușoară.

Administrarea EXJADE la aceeaşi oră în fiecare zi vă va ajuta, de asemenea, să ţineţi minte mai uşor când să administraţi comprimatele.

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele întregi, EXJADE comprimate filmate poate fi sfărâmat și administrat prin amestecarea dozei complete cu alimente moi, de exemplu, iaurt sau piure de mere. Cantitatea de alimente trebuie administrată imediat și intregal. Nu o păstrați pentru utilizare ulterioară.

**Cât timp se administrează EXJADE**

**Continuaţi să luaţi EXJADE în fiecare zi atât timp cât vă spune medicul dumneavoastră.** Acesta este un tratament de lungă durată, care poate să dureze luni sau ani. Medicul dumneavoastră vă va supraveghea periodic starea pentru a vedea dacă tratamentul are efectul dorit (de asemenea, vezi punctul 2: „Supravegherea tratamentului dumneavoastră cu EXJADE”).

Dacă aveţi întrebări despre cât timp să administraţi EXJADE, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.

**Dacă luaţi mai mult EXJADE decât trebuie**

Dacă aţi luat prea mult EXJADE sau dacă altcineva a luat din greşeală comprimatele, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeţi la spital pentru asistenţă medicală. Arătaţi medicului ambalajul comprimatelor. Poate fi necesar tratament medical urgent. Este posibil să prezentați efecte cum sunt durere abdominală, diaree, greață și vărsături și probleme ale rinichilor sau ficatului care pot fi grave.

**Dacă uitaţi să luaţi EXJADE**

Dacă uitaţi să luaţi o doză, luaţi-o de îndată ce vă amintiţi, în aceeaşi zi. Administraţi următoarea doză conform programului de administrare. Nu luaţi o doză dublă a doua zi pentru a compensa comprimatul (comprimatele) uitat(e).

**Dacă încetaţi să luaţi EXJADE**

Nu încetaţi administrarea EXJADE decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceţi acest lucru. Dacă încetaţi administrarea acestuia, surplusul de fier nu va mai fi eliminat din organismul dumneavoastră (de asemenea, vezi mai sus la punctul „Cât timp se administrează EXJADE”).

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare până la moderate şi dispar, în general, după câteva zile până la câteva săptămâni de tratament.

**Unele reacţii adverse pot fi grave şi necesită asistenţă medicală imediată.**

*Aceste reacţii adverse sunt mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 utilizator din 100 persoane) sau rare (pot afecta până la 1 utilizator din 1 000 persoane).*

* Dacă aveţi o erupţie pe piele severă, dificultăţi la respiraţie şi ameţeală sau umflarea mai ales a feţei şi gâtului (semne ale unei reacţii alergice severe),
* Dacă prezentaţi o combinaţie a oricărora dintre simptomele următoare: erupţii trecătoare pe piele, vi se înroşeşte pielea, vă apar vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, vi se cojeşte pielea, aveţi febră mare, simptome similare gripei, ganglioni limfatici măriţi (semne ale unor reacţii severe la nivelul pielii),
* Dacă observaţi o scădere marcată a eliminării de urină (semn al unei probleme a rinichiului),
* Dacă prezentaţi o asociere de simptome precum somnolenţă, durere în regiunea abdominală superioară dreaptă, îngălbenirea sau accentuarea îngălbenirii pielii sau ochilor şi urină de culoare închisă (semne ale unor probleme ale ficatului),
* Dacă prezentați dificultăți în a gândi, a vă aminti lucruri sau a rezolva probleme, a fi alert sau conștient sau dacă prezentați somnolență însoțită de o stare de lipsă de energie (semne ale unei concentrații mari de amoniac în sânge, care pot fi asociate cu probleme ale ficatului sau rinichilor și care duc la o modificare a funcției creierului dumneavoastră),
* Dacă vărsaţi sânge şi/sau aveţi scaune de culoare neagră,
* Dacă prezentaţi dureri abdominale frecvente, în special după masă sau după ce luaţi EXJADE,
* Dacă prezentaţi arsuri frecvente în capul pieptului,
* Dacă prezentaţi pierderea parţială a vederii,
* Dacă prezentați durere severă în partea superioară a stomacului (pancreatită).

**opriţi administrarea acestui medicament şi spuneţi imediat medicului dumneavoastră.**

**Unele reacţii adverse pot deveni grave.**

*Aceste reacţii adverse sunt mai puţin frecvente.*

* Dacă vederea vi se înceţoşează sau devine tulbure,
* Dacă vi se reduce auzul,

**spuneţi medicului dumneavoastră cât mai repede posibil.**

**Alte reacţii adverse**

*Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 utilizator din 10 persoane)*.

* Tulburări ale testelor funcţiei rinichilor.

*Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)*.

* Tulburări gastrointestinale precum greaţă, vărsături, diaree, durere la nivelul abdomenului, balonare, constipaţie, indigestie
* Erupţie trecătoare pe piele
* Durere de cap
* Modificare a rezultatelor testelor funcţiei ficatului
* Mâncărime
* Modificare a rezultatelor testului urinei (proteine în urină)

Dacă oricare dintre aceste reacţii vă afectează sever, spuneţi medicului dumneavoastră.

*Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane).*

* Ameţeli
* Febră
* Durere în gât
* Umflarea braţelor şi picioarelor
* Modificări de culoare a pielii
* Teamă fără motiv
* Tulburări ale somnului
* Oboseală

Dacă oricare din aceste reacţii vă afectează sever, spuneţi medicului dumneavoastră.

*Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)*

* O scădere a numărului celulelor implicate în coagularea sângelui (trombocitopenie), a numărului de globule roşii (anemie agravată), a numărului de celule albe (neutropenie) sau a numărului tuturor tipurilor de celule (pancitopenia)
* Căderea părului
* Pietre la rinichi
* Volum mic de urină
* Rupere la nivelul peretelui stomacului sau intestinului care poate cauza durere și greață
* Durere severă în partea superioară a stomacului (pancreatită)
* Valoare anormală a acidului din sânge

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează EXJADE**

* Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
* Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister şi cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
* Nu utilizaţi dacă observaţi că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.
* Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine EXJADE**

Substanţa activă este deferasirox.

* Fiecare comprimat filmat de EXJADE 90 mg conţine deferasirox 90 mg
* Fiecare comprimat filmat de EXJADE 180 mg conţine deferasirox 180 mg
* Fiecare comprimat filmat de EXJADE 360 mg conţine deferasirox 360 mg

Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină; crospovidonă; povidonă; stearat de magneziu; siliciu coloidal anhidru și poloxamer. Învelișul comprimatului conține: hipromeloză; dioxid de titan (E171); macrogol (4000); talc; lac indigo carmin aluminiu (E132).

**Cum arată EXJADE şi conţinutul ambalajului**

EXJADE este disponibil sub formă de comprimate filmate. Comprimatele filmate sunt ovale și biconvexe.

* EXJADE 90 mg comprimate filmate sunt de culoare albastru deschis și inscripţionate „90” pe o parte şi „NVR” pe cealaltă parte.
* EXJADE 180 mg comprimate filmate sunt de culoare albastru mediu și sunt inscripţionate „180” pe o parte şi „NVR” pe cealaltă parte.
* EXJADE 360 mg comprimate filmate sunt de culoare albastru închis și sunt inscripţionate „360” pe o parte şi „NVR” pe cealaltă parte.

Fiecare ambalaj cu blistere conține 30 sau 90 comprimate filmate. Ambalajele colective conțin 300 (10 ambalaje a 30) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentraţiile să fie comercializate în ţara dumneavoastră.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**Fabricantul**

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Germania

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.

Str. Livezeni nr. 7A

540472 Targu Mures

România

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **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 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**EXJADE 90 mg granule în plic**

**EXJADE 180 mg granule în plic**

**EXJADE 360 mg granule în plic**

deferasirox

C:\Users\horemansk\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Word\BT_1000x858px.pngAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Puteţi să fiţi de ajutor raportând orice reacţii adverse pe care le puteţi avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
3. Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
4. Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este EXJADE şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi EXJADE

3. Cum să luaţi EXJADE

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează EXJADE

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este EXJADE şi pentru ce se utilizează**

**Ce este EXJADE**

EXJADE conţine o substanţă activă numită deferasirox. Acesta este un chelator de fier, care este un medicament utilizat pentru a elimina surplusul de fier din organism (numit şi supraîncărcare cu fier). Acesta captează şi elimină surplusul de fier, care este apoi excretat, în principal, în scaun.

**Pentru ce se utilizează EXJADE**

Transfuziile repetate de sânge pot fi necesare la pacienţii cu diverse tipuri de anemii (de exemplu talasemie, anemie cu celule în seceră sau sindroame mielodisplazice (MDS)). Cu toate acestea, transfuziile repetate de sânge pot determina o acumulare de fier în exces. Aceasta se produce deoarece sângele conţine fier şi organismul dumneavoastră nu dispune de un mod natural de a elimina surplusul de fier pe care îl obţineţi o dată cu transfuziile de sânge. La pacienţii cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii, încărcarea cu fier poate apărea, de asemenea, în timp, în principal, din cauza absorbţiei crescute a ferului din alimentaţie, ca răspuns la numărul redus de celule ale sângelui. În timp, surplusul de fier poate produce leziuni la nivelul organelor vitale, cum sunt ficatul şi inima. Medicamentele numite *chelatori de fier* sunt utilizate pentru a elimina surplusul de fier şi pentru a reduce riscul de producere a leziunilor organice.

EXJADE este utilizat pentru tratarea supraîncărcării cronice cu fier apărută ca urmare a transfuziilor frecvente de sânge la pacienţii cu beta-talasemie majoră cu vârsta de 6 ani sau mai mari.

De asemenea, EXJADE este utilizat pentru a trata supraîncărcarea cronică cu fier atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat la pacienţii cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fier apărută ca urmare a transfuziilor de sânge ocazionale la pacienţi cu alte tipuri de anemii şi la copii cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani.

EXJADE este utilizat, de asemenea, atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat la pacienţi cu vârsta de 10 ani sau peste această vârstă, care au supraîncărcare cu fier asociată cu sindroamele de talasemie, dar care nu sunt dependenţi de transfuzii.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi EXJADE**

**Nu luaţi EXJADE**

- dacă sunteţi alergic la deferasirox sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă este valabil în cazul dumneavoastră, **spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a lua EXJADE**. Dacă presupuneţi că puteţi fi alergic(ă), adresaţi-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

1. dacă aveţi afecţiuni moderate sau severe ale rinichilor.
2. dacă utilizaţi în prezent orice alte medicamente pentru chelarea fierului.

**EXJADE nu este recomandat**

1. dacă sunteţi într-un stadiu avansat de sindrom mielodisplazic (MDS; producţie scăzută de celule sanguine de către măduva osoasă) sau suferiţi de cancer în stadiu avansat.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi EXJADE, adresaţi-vămedicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă aveţi probleme cu rinichii sau ficatul.

- dacă aveţi probleme cu inima din cauza supraîncărcării cu fier.

- dacă observaţi scăderea marcată a cantităţii de urină pe care o eliminaţi (semn al unei probleme a rinichilor).

- dacă aveţi o erupţie trecătoare severă pe piele sau dificultăţi în respiraţie şi ameţeli sau umflarea în principal a feţei şi gâtului (semne ale unei reacţii alergice severe, vezi şi punctul 4 „Reacţii adverse posibile”).

- dacă prezentaţi o combinaţie a oricărora dintre simptomele următoare: erupţii trecătoare pe piele, suferiţi de înroşirea pielii, prezentaţi vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, suferiţi de descuamarea pielii, febră mare, simptome similare gripei, ganglioni limfatici măriţi (semne ale unei reacţii severe pe piele, vezi şi punctul 4 „Reacţii adverse posibile”).

- dacă prezentaţi o asociere de simptome precum somnolenţă, durere în regiunea abdominală superioară dreaptă, îngălbenirea sau accentuarea îngălbenirii pielii sau ochilor şi urină de culoare închisă (semne ale unor probleme ale ficatului).

- dacă prezentați dificultăți în a gândi, a vă aminti lucruri sau a rezolva probleme, a fi alert sau conștient sau dacă prezentați somnolență însoțită de o stare de lipsă de energie (semne ale unei concentrații mari de amoniac în sânge, care pot fi asociate cu probleme ale ficatului sau rinichilor, vedeți și secțiunea „Reacții adverse posibile”).

- dacă vărsaţi sânge şi/sau aveţi scaune de culoare neagră.

- dacă prezentaţi dureri abdominale frecvente, în special după masă sau după ce luaţi EXJADE.

- dacă prezentaţi arsuri frecvente în capul pieptului.

- dacă aveţi un număr redus de trombocite sau leucocite la analizele de sânge.

- dacă prezentaţi vedere înceţoşată.

- dacă aveţi diaree sau vărsături.

Dacă oricare dintre acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră, spuneţi-i imediat medicului dumneavoastră.

**Urmărirea tratamentului dumneavoastră cu EXJADE**

În timpul tratamentului vi se vor efectua periodic analize ale sângelui şi urinei. Acestea vor supraveghea cantitatea de fier din sângele dumneavoastră (concentraţie sanguină de *feritină*) pentru a vedea cât de bine acţionează EXJADE. De asemenea, analizele vă vor supraveghea funcţia rinichilor (concentraţia din sânge a creatininei, prezenţa proteinelor în urină) şi a ficatului (concentraţia sanguină a transaminazelor). Este posibil ca medicul dumneavoastră să solicite să vi se efectueze o biopsie a rinichiului dacă acesta suspectează deteriorarea semnificativă a rinichiului. De asemenea, vi se pot efectua teste RMN (de rezonanţă magnetică nucleară) pentru a stabili cantitatea de fier de la nivelul ficatului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va ţine seama de aceste analize atunci când va decide ce doză de EXJADE este cea mai potrivită pentru dumneavoastră şi, de asemenea, va utiliza aceste teste pentru a decide când trebuie să întrerupeţi administrarea EXJADE.

Ca măsură de precauţie, vederea şi auzul dumneavoastră vor fi examinate în fiecare an în timpul tratamentului.

**EXJADE împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente. Este vorba în mod special de:

- alţi chelatori de fer, care nu trebuie administraţi împreună cu EXJADE,

- antiacide (medicamente utilizate pentru tratamentul arsurilor în capul pieptului) care conţin aluminiu, care nu trebuie administrate în acelaşi moment al zilei cu EXJADE,

- ciclosporină (utilizată pentru a preveni respingerea de către organism a unui organ transplantat sau în cazul altor boli, cum sunt poliartrita reumatoidă sau dermatita atopică),

- simvastatină (utilizată pentru a scădea nivelul colesterolului),

- anumite medicamente antialgice sau medicamente antiinflamatoare (de exemplu acid acetilsalicilic, ibuprofen, corticosteroizi),

- bifosfonaţi orali (utilizaţi pentru tratamentul osteoporozei),

- medicamente anticoagulante (utilizate pentru a preveni sau trata coagularea sângelui),

- contraceptive hormonale (medicamente pentru prevenirea sarcinii),

- bepridil, ergotamină (utilizate pentru probleme cu inima și migrene),

- replaniglidă (utilizat în tratamentul diabetului zaharat),

- rifampicină (utilizată în tratamentul tuberculozei),

- fenitoină, fenobarbital, carbamazepină (utilizate în tratamentul epilepsiei),

- ritonavir (utilizat în tratamentul infecţiei cu HIV),

- paclitaxel (utilizat în tratamentul cancerului),

- teofilină (utilizată în tratamentul afecţiunilor respiratorii, cum este astmul bronşic),

- clozapină (utilizată în tratamentul tulburărilor psihice, cum ar fi schizofrenia),

- tizanidină (utilizată ca relaxant al muşchilor),

- colestiramină (utilizată pentru reducerea nivelurilor de colesterol din sânge),

- busulfan (utilizat ca tratament înainte de transplant pentru a distruge măduva osoasă inițială înainte de transplant),

- midazolam (utilizat pentru ameliorarea anxietății și/sau insomniei.

Pot fi necesare analize suplimentare pentru a supraveghea concentraţiile din sânge ale unora dintre aceste medicamente.

**Vârstnici (persoane cu vârsta de 65 ani sau mai mult)**

EXJADE poate fi utilizat de către persoane cu vârsta de 65 ani sau mai mult în aceeaşi doză ca şi pentru alţi adulţi. Pacienţii vârstnici pot prezenta mai multe reacţii adverse (în special diaree) decât pacienţii mai tineri. Aceştia trebuie urmăriţi cu atenţie de medicul lor pentru detectarea reacţiilor adverse care pot necesita modificarea tratamentului.

**Copii şi adolescenţi**

EXJADE poate fi utilizat la copii şi adolescenţi cu vârsta de 2 ani sau mai mult cărora li se administrează transfuzii regulate de sânge şi la copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani sau mai mult cărora nu li se administrează transfuzii regulate de sânge. Pe măsură ce pacientul creşte, medicul va modifica doza.

EXJADE nu este recomandat la copiii cu vârsta sub 2 ani.

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se recomandă administrarea EXJADE în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Dacă, în prezent, utilizaţi un contraceptiv hormonal pentru a evita apariţia sarcinii, trebuie să utilizaţi o metodă contraceptivă suplimentară sau alternativă (de exemplu, prezervativ), deoarece EXJADE poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale.

Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu EXJADE.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Dacă vă simţiţi ameţit după ce aţi luat EXJADE, nu conduceţi vehicule sau nu folosiţi unelte sau utilaje până când nu vă simţiţi bine.

**EXJADE conține sodiu**

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic „nu conţine sodiu”.

**3. Cum să luaţi EXJADE**

Tratamentul cu EXJADE va fi supravegheat de către un medic cu experienţă în tratamentul supraîncărcării cu fier apărută ca urmare a transfuziilor de sânge.

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

**Cât EXJADE trebuie să luaţi**

Pentru toţi pacienţii doza de EXJADE depinde de greutatea corpului. Medicul dumneavoastră va calcula doza de care aveţi nevoie şi vă va spune câte plicuri să luaţi în fiecare zi.

* Doza zilnică uzuală de EXJADE granule la începutul tratamentului pentru pacienţi cărora li se administrează transfuzii regulate de sânge este de 14 mg pe kilogram greutate corporală. Medicul vă poate recomanda o doză de început mai mare sau mai mică, în funcţie de necesităţile dumneavoastră de tratament.
* Doza zilnică obişnuită de EXJADE granule la începutul tratamentului pentru pacienţi cărora nu li se administrează transfuzii regulate de sânge este de 7 mg pe kilogram greutate corporală.
* În funcţie de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră vă poate modifica mai târziu tratamentul prin creşterea sau scăderea dozei.
* Doza zilnică maximă recomandată de EXJADE granule este:
* 28 mg pe kilogram greutate corporală pentru pacienţi cărora li se administrează transfuzii regulate de sânge,
* 14 mg pe kilogram greutate corporală pentru pacienţi adulţi cărora nu li se administrează transfuzii regulate de sânge,
* 7 mg per kilogram greutate corporală pentru copii şi adolescenţi cărora nu li se administrează transfuzii regulate de sânge.

În unele țări, deferasirox poate fi disponibil sub formă de comprimate pentru dispersie orală, fabricate de alți producători. Dacă treceți de la astfel de comprimate pentru dispersie orală la EXJADE granule, doza dumneavoastră se va schimba. Medicul dumneavoastră va calcula doza de care aveți nevoie și vă va spune cât de multe plicuri de granule să luați în fiecare zi.

**Când să luaţi EXJADE**

* Luaţi EXJADE o dată pe zi, zilnic, la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi.
* Luați EXJADE granule cu sau fără o masă ușoară.

Administrarea EXJADE la aceeaşi oră în fiecare zi vă va ajuta, de asemenea, să ţineţi minte mai uşor când să administraţi medicamentul.

EXJADE granule trebuie administrat prin amestecarea dozei complete cu alimente moi, de exemplu, iaurt sau piure de mere. Cantitatea de alimente trebuie administrată imediat și intregal. Nu o păstrați pentru utilizare ulterioară.

**Cât timp se administrează EXJADE**

**Continuaţi să luaţi EXJADE în fiecare zi atât timp cât vă spune medicul dumneavoastră.** Acesta este un tratament de lungă durată, care poate să dureze luni sau ani. Medicul dumneavoastră vă va supraveghea periodic starea pentru a vedea dacă tratamentul are efectul dorit (de asemenea, vezi punctul 2: „Supravegherea tratamentului dumneavoastră cu EXJADE”).

Dacă aveţi întrebări despre cât timp să administraţi EXJADE, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.

**Dacă luaţi mai mult EXJADE decât trebuie**

Dacă aţi luat prea mult EXJADE sau dacă altcineva a luat din greşeală granulele, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeţi la spital pentru asistenţă medicală. Arătaţi medicului ambalajul granulelor. Poate fi necesar tratament medical urgent. Este posibil să prezentați efecte cum sunt durere abdominală, diaree, greață și vărsături și probleme ale rinichilor sau ficatului care pot fi grave.

**Dacă uitaţi să luaţi EXJADE**

Dacă uitaţi să luaţi o doză, luaţi-o de îndată ce vă amintiţi, în aceeaşi zi. Administraţi următoarea doză conform programului de administrare. Nu luaţi o doză dublă a doua zi pentru a compensa granulele uitate.

**Dacă încetaţi să luaţi EXJADE**

Nu încetaţi administrarea EXJADE decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceţi acest lucru. Dacă încetaţi administrarea acestuia, surplusul de fier nu va mai fi eliminat din organismul dumneavoastră (de asemenea, vezi mai sus la punctul „Cât timp se administrează EXJADE”).

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare până la moderate şi dispar, în general, după câteva zile până la câteva săptămâni de tratament.

**Unele reacţii adverse pot fi grave şi necesită asistenţă medicală imediată.**

*Aceste reacţii adverse sunt mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 utilizator din 100 persoane) sau rare (pot afecta până la 1 utilizator din 1 000 persoane).*

* Dacă aveţi o erupţie pe piele severă, dificultăţi la respiraţie şi ameţeală sau umflarea mai ales a feţei şi gâtului (semne ale unei reacţii alergice severe),
* Dacă prezentaţi o combinaţie a oricărora dintre simptomele următoare: erupţii trecătoare pe piele, vi se înroşeşte pielea, vă apar vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, vi se cojeşte pielea, aveţi febră mare, simptome similare gripei, ganglioni limfatici măriţi (semne ale unor reacţii severe la nivelul pielii),
* Dacă observaţi o scădere marcată a eliminării de urină (semn al unei probleme a rinichiului),
* Dacă prezentaţi o asociere de simptome precum somnolenţă, durere în regiunea abdominală superioară dreaptă, îngălbenirea sau accentuarea îngălbenirii pielii sau ochilor şi urină de culoare închisă (semne ale unor probleme ale ficatului),
* Dacă prezentați dificultăți în a gândi, a vă aminti lucruri sau a rezolva probleme, a fi alert sau conștient sau dacă prezentați somnolență însoțită de o stare de lipsă de energie (semne ale unei concentrații mari de amoniac în sânge, care pot fi asociate cu probleme ale ficatului sau rinichilor și care duc la o modificare a funcției creierului dumneavoastră),
* Dacă vărsaţi sânge şi/sau aveţi scaune de culoare neagră,
* Dacă prezentaţi dureri abdominale frecvente, în special după masă sau după ce luaţi EXJADE,
* Dacă prezentaţi arsuri frecvente în capul pieptului,
* Dacă prezentaţi pierderea parţială a vederii,
* Dacă prezentați durere severă în partea superioară a stomacului (pancreatită).

**opriţi administrarea acestui medicament şi spuneţi imediat medicului dumneavoastră.**

**Unele reacţii adverse pot deveni grave.**

*Aceste reacţii adverse sunt mai puţin frecvente.*

* Dacă vederea vi se înceţoşează sau devine tulbure,
* Dacă vi se reduce auzul,

**spuneţi medicului dumneavoastră cât mai repede posibil.**

**Alte reacţii adverse**

*Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 utilizator din 10 persoane)*.

* Tulburări ale testelor funcţiei rinichilor.

*Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)*.

* Tulburări gastrointestinale precum greaţă, vărsături, diaree, durere la nivelul abdomenului, balonare, constipaţie, indigestie
* Erupţie trecătoare pe piele
* Durere de cap
* Modificare a rezultatelor testelor funcţiei ficatului
* Mâncărime
* Modificare a rezultatelor testului urinei (proteine în urină)

Dacă oricare dintre aceste reacţii vă afectează sever, spuneţi medicului dumneavoastră.

*Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane).*

* Ameţeli
* Febră
* Durere în gât
* Umflarea braţelor şi picioarelor
* Modificări de culoare a pielii
* Teamă fără motiv
* Tulburări ale somnului
* Oboseală

Dacă oricare din aceste reacţii vă afectează sever, spuneţi medicului dumneavoastră.

*Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)*

* O scădere a numărului celulelor implicate în coagularea sângelui (trombocitopenie), a numărului de globule roşii (anemie agravată), a numărului de celule albe (neutropenie) sau a numărului tuturor tipurilor de celule (pancitopenia)
* Căderea părului
* Pietre la rinichi
* Volum mic de urină
* Rupere la nivelul peretelui stomacului sau intestinului care poate cauza durere și greață
* Durere severă în partea superioară a stomacului (pancreatită)
* Valoare anormală a acidului din sânge

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează EXJADE**

* Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
* Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe plic şi cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
* Nu utilizaţi dacă observaţi că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.
* Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine EXJADE**

Substanţa activă este deferasirox.

* Fiecare plic de EXJADE 90 mg granule conţine deferasirox 90 mg
* Fiecare plic de EXJADE 180 mg granule conţine deferasirox 180 mg
* Fiecare plic de EXJADE 360 mg granule conţine deferasirox 360 mg

Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină; crospovidonă; povidonă; stearat de magneziu; siliciu coloidal anhidru și poloxamer.

**Cum arată EXJADE şi conţinutul ambalajului**

EXJADE granule este disponibil sub formă de granule de culoare albă până la aproape albă în plicuri.

Fiecare ambalaj conține 30 plicuri.

Este posibil ca nu toate concentraţiile să fie comercializate în ţara dumneavoastră.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**Fabricantul**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Germania

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **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 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.