

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

EXJADE 90 mg filmsko obložene tablete
EXJADE 180 mg filmsko obložene tablete
EXJADE 360 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

EXJADE 90 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg deferasiroksa.

EXJADE 180 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg deferasiroksa.

EXJADE 360 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 360 mg deferasiroksa.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

EXJADE 90 mg filmsko obložene tablete
Svetlo modra ovalna bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi in vtisnjenima oznakama (NVR na eni in 90 na drugi strani). Približna velikost tablete je 10,7 mm x 4,2 mm.

EXJADE 180 mg filmsko obložene tablete
Srednje modra ovalna bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi in vtisnjenima oznakama (NVR na eni in 180 na drugi strani). Približna velikost tablete je 14 mm x 5,5 mm.

EXJADE 360 mg filmsko obložene tablete
Temno modra ovalna bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi in vtisnjenima oznakama (NVR na eni in 360 na drugi strani). Približna velikost tablete je 17 mm x 6,7 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo EXJADE je indicirano za zdravljenje kronične preobremenitve z železom zaradi pogostih transfuzij krvi (≥ 7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov) pri bolnikih z beta talasemijo major, starih 6 let ali več.

Zdravilo EXJADE je indicirano tudi za zdravljenje kronične preobremenitve z železom zaradi transfuzij krvi v primerih, ko je zdravljenje z deferoksaminom kontraindicirano ali neprimerno pri naslednjih skupinah bolnikov:

- pri pediatričnih bolnikih, ki imajo beta talasemijo major in preobremenitev z železom zaradi pogostih transfuzij krvi (≥ 7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov) in so stari od 2 do 5 let,
- pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki imajo beta talasemijo major in preobremenitev z železom zaradi manj pogostih transfuzij krvi (< 7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov) in so stari 2 leti ali več,
- pri odraslih in pediatričnih bolnikih z drugimi anemijami, ki so stari 2 leti ali več.

Zdravilo EXJADE je indicirano tudi za zdravljenje kronične preobremenitve z železom, ko je zdravljenje z deferoksaminom kontraindicirano ali neprimerno pri bolnikih, ki potrebujejo terapijo s kelacijo železa in so stari 10 let ali več ter imajo katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom EXJADE naj uvede in nadaljuje zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju kronične preobremenitve z železom.

Odmerjanje

Preobremenitev z železom zaradi transfuzij

Priporočeno je, da se zdravljenje prične po transfuziji približno 20 enot (okrog 100 ml/kg) koncentriranih eritrocitov ali ob prisotnosti znakov kronične preobremenitve z železom, ugotovljenih s kliničnim spremljanjem (npr. vrednosti feritina v serumu > 1.000 $\mu\text{g/l}$). Odmerke (v mg/kg) je treba izračunati in zaokrožiti na najbližjo vrednost jakosti tablete.

Namen terapije s kelacijo železa je odstraniti količino železa, ki je bila vnešena s transfuzijo, in po potrebi zmanjšati obstoječo obremenitev z železom.

Pri vseh bolnikih je pri terapiji s kelacijo železa potrebna previdnost, da se čim bolj zmanjša tveganje za prekomerno kelacijo (glejte poglavje 4.4).

V Evropski uniji so zdravila, ki vsebujejo deferasiroks, na voljo kot filmsko obložene tablete in disperzibilne tablete z različnimi tržnimi imeni in predstavljajo generične alternative zdravilu EXJADE. Zaradi drugačnega farmakokinetičnega profila je pri uporabi zdravila EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet potreben 30 % nižji odmerek, od priporočenega odmerka za zdravila EXJADE v obliki disperzibilnih tablet (glejte poglavje 5.1).

Preglednica 1 Priporočeni odmerki pri preobremenitvi z železom zaradi transfuzij

	filmsko obložene tablete	transfuzije	feritin v serumu
začetni odmerek	14 mg/kg/dan	po 20 enotah (približno 100 ml/kg) koncentriranih eritrocitov	ali >1.000 µg/l
druge možnosti začetnega odmerka	21 mg/kg/dan	>14 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov (približno >4 enote/mesec pri odraslem)	
	7 mg/kg/dan	<7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov (približno <2 enoti/mesec pri odraslem)	
za bolnike, ki so dobro urejeni z deferoksaminom	ena tretjina vrednosti odmerka deferoksamina		
spremljanje			enkrat na mesec
okvir ciljnih vrednosti			500-1.000 µg/l
koraki za prilagajanje (vsakih 3-6 mesecev)	zviševanje 3,5 - 7 mg/kg/dan do 28 mg/kg/dan		pri >2.500 µg/l
	zniževanje 3,5 - 7 mg/kg/dan pri bolnikih, ki prejemajo odmerke >21 mg/kg/dan - ko je dosežen cilj zdravljenja		pri ≤2.500 µg/l 500-1.000 µg/l
najvišji odmerek	28 mg/kg/dan		
razmislek o prekinitvi zdravljenja			pri <500 µg/l

Začetni odmerek

Priporočeni začetni dnevni odmerek zdravila EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet je 14 mg/kg telesne mase.

Začetni dnevni odmerek zdravila EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet 21 mg/kg je lahko primeren za bolnike, pri katerih je treba znižati zvišano raven železa v organizmu in pri tem prejemajo več kot 14 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov (približno >4 enote/mesec pri odraslem).

Začetni dnevni odmerek zdravila EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet 7 mg/kg je lahko primeren za bolnike, pri katerih ni treba znižati ravni železa v organizmu in prejemajo manj kot 7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov (približno <2 enoti/mesec pri odraslem). Bolnikov odziv je treba spremljati in v primerih, ko ne pride do zadostne učinkovitosti, razmisliti o zvišanju odmerka (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki so ob zdravljenju z deferoksaminom že dobro urejeni, je lahko primeren začetni odmerek zdravila EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet številčno enak eni tretjini odmerka deferoksamina (npr. bolnik, ki prejema 40 mg/kg/dan deferoksamina 5 dni na teden (ali temu ekvivalenten odmerek), lahko preide na začetni dnevni odmerek 14 mg/kg/dan zdravila EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet). Če to pomeni dnevni odmerek, ki bi bil nižji od 14 mg/kg telesne mase, je treba spremljati bolnikov odziv in v primerih, ko ne pride do zadostne učinkovitosti, razmisliti o zvišanju odmerka (glejte poglavje 5.1).

Prilagajanje odmerka

Priporočeno je spremljanje vrednosti feritina v serumu vsak mesec in prilagajanje odmerka zdravila EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet po potrebi vsakih 3 do 6 mesecev glede na trend vrednosti feritina v serumu. Prilagajanje odmerka lahko poteka v korakih po 3,5 do 7 mg/kg, prirediti jih je potrebno odzivu in ciljem zdravljenja posameznega bolnika (vzdrževanje ali zmanjševanje obremenitve z železom). Pri bolnikih, ki niso ustrezno urejeni ob zdravljenju z odmerkom 21 mg/kg (pri katerih na primer koncentracija feritina v serumu vztraja nad 2.500 µg/l in ne kaže trenda zniževanja s časom), je mogoče razmisliti o uporabi odmerkov do 28 mg/kg. Zaenkrat še ni na voljo veliko podatkov iz izvedenih kliničnih študij o dolgoročni učinkovitosti in varnosti zdravila EXJADE v obliki disperzibilnih tablet v odmerkih nad 30 mg/kg (264 bolnikov so spremljali povprečno 1 leto po postopnem zviševanju odmerka). Če je bolnik s hemosiderozo zelo slabo urejen ob zdravljenju z odmerki do 21 mg/kg (odmerek pri uporabi filmsko obloženih tablet, ki je ekvivalenten odmerku 30 mg/kg pri uporabi disperzibilnih tablet), morda tudi z nadaljnjim zviševanjem odmerka (do največ 28 mg/kg) ne bo prišlo do zadovoljive urejenosti in bo treba pretehtati možnosti drugih načinov zdravljenja. Če bolnik pri zdravljenju z odmerki nad 21 mg/kg ni zadovoljivo urejen, ne sme vztrajati pri zdravljenju s takimi odmerki, ampak je treba, kadar je le mogoče, pretehtati možnosti drugih načinov zdravljenja. Odmerki nad 28 mg/kg niso priporočljivi, saj so na voljo le omejene izkušnje z odmerki nad to vrednostjo (glejte poglavje 5.1).

Ko bolniki, ki se zdravijo z odmerki nad 21 mg/kg, dosežejo urejenost (na primer koncentracijo feritina v serumu vztrajno ≤ 2.500 µg/l skupaj s trendom zniževanja s časom), je treba razmisliti o postopnem zniževanju odmerka v korakih po 3,5 do 7 mg/kg. Pri bolnikih, pri katerih je koncentracija feritina dosegla ciljno vrednost (običajno med 500 in 1.000 µg/l), je treba razmisliti o postopnem zniževanju odmerka v korakih po 3,5 do 7 mg/kg, da bi koncentracijo feritina v serumu lahko obdržali v okviru ciljnih vrednosti in čim bolj zmanjšali tveganje za prekomerno kelacijo. Če feritin v serumu večkrat pade pod 500 µg/l, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Sindromi talasemije, neodvisni od transfuzij

Terapijo s kelacijo železa je primerno uvesti samo v primeru dokazane preobremenitve z železom (pri koncentraciji železa v jetrih ≥ 5 mg Fe/g suhe teže oziroma pri koncentraciji feritina v serumu ves čas > 800 µg/l). Merjenje koncentracije železa v jetrih je metoda izbora pri določanju preobremenitve z železom in jo je treba uporabljati, če je le na razpolago. Pri vseh bolnikih je pri terapiji s kelacijo železa potrebna previdnost, da se čim bolj zmanjša tveganje za prekomerno kelacijo (glejte poglavje 4.4).

V Evropski uniji so zdravila, ki vsebujejo deferasiroks, na voljo kot filmsko obložene tablete in disperzibilne tablete z različnimi tržnimi imeni in predstavljajo generične alternative zdravilu EXJADE. Zaradi drugačnega farmakokinetičnega profila je pri uporabi zdravila EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet potreben 30 % nižji odmerekod priporočenega odmerka za uporabo zdravila EXJADE v obliki disperzibilnih tablet (glejte poglavje 5.1).

Preglednica 2 Priporočeni odmerki pri sindromih talasemije, ki niso odvisni od transfuzij

	filmsko obložene tablete	koncentracija železa v jetrih*		ferritin v serumu
začetni odmerki	7 mg/kg/dan	≥ 5 mg Fe/g suhe teže	ali	> 800 μ g/l
spremljanje				enkrat na mesec
koraki za prilagajanje (vsakih 3-6 mesecev)	zviševanje 3,5 - 7 mg/kg/dan zniževanje 3,5 - 7 mg/kg/dan	≥ 7 mg Fe/g suhe teže	ali	> 2.000 μ g/l
najvišji odmerki	14 mg/kg/dan pri odraslih bolnikih 7 mg/kg/dan pri pediatričnih bolnikih 7 mg/kg/dan pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih	< 7 mg Fe/g suhe teže	ali	≤ 2.000 μ g/l
prekinitev zdravljenja		< 3 mg Fe/g suhe teže	ali	< 300 μ g/l
ponovna uvedba		ni priporočena		

*merjenje koncentracije železa v jetrih je metoda izbora pri določanju preobremenitve z železom

Začetni odmerki

Pri bolnikih, ki imajo katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij, je priporočen začetni odmerek zdravila EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet 7 mg/kg telesne mase.

Prilagajanje odmerka

Za oceno bolnikovega odziva na zdravljenje in za zmanjšanje tveganja za prekomerno kelacijo je priporočeno vrednost ferritina v serumu spremljati vsak mesec (glejte poglavje 4.4). Po vsakih 3 do 6 mesecih zdravljenja je treba razmisliti o zvišanju odmerka v korakih po 3,5 do 7 mg/kg, če je pri bolniku koncentracija železa v jetrih ≥ 7 mg Fe/g suhe teže oziroma ima koncentracijo ferritina v serumu ves čas > 2.000 μ g/l in ta ne kaže trenda zniževanja, bolnik pa zdravilo dobro prenaša. Uporaba zdravila EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet v odmerkih nad 14 mg/kg ni priporočljiva, saj z odmerki, ki presegajo navedeno vrednost, ni nobenih izkušenj pri bolnikih, ki imajo katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij.

Tako pri odraslih kot pri pediatričnih bolnikih brez izmerjene koncentracije železa v jetrih in s koncentracijo ferritina v serumu ≤ 2.000 μ g/l odmerek zdravila EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet ne sme preseči 7 mg/kg.

Bolnikom, ki ste jim odmerek zvišali na > 7 mg/kg, je priporočljivo odmerek znižati na 7 mg/kg ali manj, če se jim koncentracija železa v jetrih zniža pod 7 mg Fe/g suhe teže ali imajo koncentracijo ferritina v serumu ≤ 2.000 μ g/l.

Prekinitev zdravljenja

Ko bolnik doseže zadovoljivo raven železa v telesu (koncentracijo železa v jetrih < 3 mg Fe/g suhe teže ali koncentracijo ferritina v serumu < 300 μ g/l), je treba zdravljenje zaključiti. O ponovnem zdravljenju bolnikov, pri katerih pride znova do kopičenja železa zatem, ko so dosegli zadovoljivo raven železa v telesu, ni nobenih podatkov, zato ponovnega zdravljenja ne priporočamo.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (stari ≥ 65 let)

Priporočeno odmerjanje za starejše je enako zgoraj opisanemu. V kliničnih študijah je pri starejših bolnikih pogosteje prihajalo do neželenih učinkov kot pri mlajših bolnikih (zlasti do diareje). Starejše bolnike je treba bolj skrbno spremljati glede neželenih učinkov, zaradi katerih bi bilo morda treba prilagoditi odmerke.

Pediatrična populacija

Preobremenitev z železom zaradi transfuzij:

Priporočeno odmerjanje za pediatrične bolnike, ki so stari od 2 do 17 let in imajo preobremenitev z železom zaradi transfuzij, je enako kot za odrasle (glejte poglavje 4.2). Za oceno bolnikovega odziva na zdravljenje in za zmanjšanje tveganja za prekomerno kelacijo je priporočeno vrednost feritina v serumu spremljati vsak mesec (glejte poglavje 4.4). Pri izračunavanju odmerka je treba upoštevati razvojne spremembe telesne mase.

Pri otrocih s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij, starih med 2 in 5 let, je izpostavljenost zdravlilu nižja kot pri odraslih (glejte poglavje 5.2). Zato so pri tej starostni skupini lahko potrebni višji odmerki kot pri odraslih. Vendar pa naj bo začetni odmerek enak kot pri odraslih, sledi pa naj mu individualna titracija.

Sindromi talasemije, neodvisni od transfuzij:

Pri pediatričnih bolnikih s katerim od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij, odmerek zdravila EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet ne sme preseči 7 mg/kg. Pri teh bolnikih je nujno natančno spremljati koncentracijo železa v jetrih in feritina v serumu, da ne pride do prekomerne kelacije (glejte poglavje 4.4). Poleg merjenja feritina v serumu enkrat mesečno je treba koncentracijo železa v jetrih meriti vsake tri mesece, kadar je koncentracija feritina v serumu $\leq 800 \mu\text{g/l}$.

Otroci od rojstva do starosti 23 mesecev:

Varnost in učinkovitost zdravila EXJADE pri otrocih od rojstva do starosti 23 mesecev nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic uporaba zdravila EXJADE ni proučena in je kontraindicirana pri bolnikih z oceno očistka kreatinina $< 60 \text{ ml/min}$ (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Uporaba zdravila EXJADE ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C). Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B) je treba odmerek znatno znižati in nato postopno zviševati do meje 50 % priporočenega terapevtskega odmerka pri bolnikih z normalno jetrno funkcijo (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri uporabi zdravila EXJADE pri takih bolnikih je potrebna previdnost. Pri vseh bolnikih je treba jetrno funkcijo izmeriti pred zdravljenjem, v prvem mesecu zdravljenja vsaka 2 tedna, nato pa jo spremljati vsak mesec (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Filmsko obložene tablete je treba pogoltniti cele z nekaj vode. Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, je mogoče filmsko obložene tablete zdrobiti in celoten odmerek primešati mehki hrani, na primer jogurtu ali jabolčni kaši. Bolnik naj odmerek zaužije takoj in v celoti, tako pripravljene ga odmerka se ne sme shranjevati za kasnejšo uporabo.

Filmsko obložene tablete je treba vzeti enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času, bolnik pa ga lahko zaužije na prazen želodec ali z lahkim obrokom (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kombinacija zdravljenja z drugimi kelatorji železa, saj varnost takih kombinacij ni bila ugotovljena (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z oceno očistka kreatinina <60 ml/min.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Delovanje ledvic

Deferasiroks je bil proučen samo pri bolnikih z izhodiščno koncentracijo kreatinina v serumu v okviru starostno ustreznih normalnih vrednosti.

V kliničnih študijah je pri približno 36 % bolnikov prišlo do zvišanja koncentracije kreatinina v serumu za >33 % na dveh ali več zaporednih obiskih, nekajkrat preko zgornje meje normalnih vrednosti. Ta zvišanja so bila odvisna od odmerka. Približno pri dveh tretjinah bolnikov z zvišanjem koncentracije kreatinina v serumu se je ta vrnila pod raven 33 % zvišanja brez prilagajanja odmerka. Pri preostali tretjini bolnikov se zvišanje koncentracije kreatinina v serumu ni vedno odzvalo na zniževanje odmerka ali prekinitve zdravljenja. V nekaterih primerih so po znižanju odmerka opazili samo stabilizacijo vrednosti kreatinina v serumu. Na podlagi uporabe deferasiroksa v obdobju trženja so poročali o primerih akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih v obdobju trženja se je slabšanje ledvične funkcije končalo z ledvično odpovedjo, zaradi katere je bilo potrebno začasno ali stalno dializno zdravljenje.

Vzroki zviševanja koncentracije kreatinina v serumu še niso pojasnjeni. Zato je treba posebej pozorno spremljati koncentracijo kreatinina v serumu pri tistih bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki zmanjšujejo delovanje ledvic, in pri tistih, ki prejemajo visoke odmerke deferasiroksa in/ali transfuzije z majhno intenzivnostjo (<7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov ali <2 enoti/mesec pri odraslem). Čeprav v kliničnih študijah zdravila EXJADE v obliki disperzibilnih tablet po postopnem zviševanju odmerkov nad 30 mg/kg niso opazili povečanega obsega ledvičnih neželenih dogodkov, pri uporabi zdravila v obliki filmsko obloženih tablet v odmerkih nad 21 mg/kg ni mogoče izključiti povečanega tveganja za ledvične neželene dogodke.

Pred uvedbo zdravljenja je priporočljivo dvakrat oceniti koncentracijo kreatinina v serumu.

Koncentracijo kreatinina v serumu, očistek kreatinina (ocenjen po Cockcroft-Gaultovi ali MDRD formuli pri odraslih in po Schwartzovi formuli pri otrocih) in/ali vrednost cistatina C v serumu **je treba najprej določiti pred začetkom zdravljenja, v prvem mesecu po uvedbi ali spremembi zdravljenja z zdravilom EXJADE (kar vključuje tudi prehod z uporabe ene formulacije zdravila na uporabo druge) jo je treba spremljati tedensko, kasneje pa enkrat mesečno.** Tveganje za zaplete je večje pri bolnikih s predhodno ledvično boleznijo in pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki zmanjšujejo delovanje ledvic. Pri bolnikih, pri katerih pride do diareje ali bruhanja, je treba poskrbeti za zadostno hidriranost organizma.

V obdobju trženja zdravila so poročali o pojavu metabolne acidoze med zdravljenjem z deferasiroksom. Večina teh bolnikov je imela okvaro ledvic, renalno tubulopatijo (Fanconijev sindrom), diarejo ali stanja, pri katerih je nastanek kislinsko-baznega neravnovesja znan zaplet. Pri navedenih skupinah bolnikov je potreben nadzor kislinsko-baznega ravnovesja v skladu s kliničnimi indikacijami. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi metabolna acidoza je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom EXJADE.

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks, zlasti pri otrocih, poročali o primerih hudih oblik renalne tubulopatije (kot je Fanconijev sindrom) in ledvične odpovedi v povezavi z motnjami zavesti v okviru hiperamoniemične encefalopatije. Pri bolnikih, pri katerih v času zdravljenja z zdravilom EXJADE pride do nepojasnjenih sprememb duševnega stanja, je priporočeno upoštevati možnost, da gre za hiperamoniemično encefalopatijo, in jim meriti koncentracijo amonijaka.

Preglednica 3 Prilagajanje odmerkov in prekinitev zdravljenja pri spremljanju delovanja ledvic

	kreatinin v serumu		očistek kreatinina
pred začetkom zdravljenja	dvakrat (2x)	in	enkrat (1x)
kontraindicirano			<60 ml/min
spremljanje			
- prvi mesec po začetku zdravljenja ali spremembi odmerka (tudi po prehodu z ene formulacije na drugo)	enkrat na teden	in	enkrat na teden
- kasneje	enkrat na mesec	in	enkrat na mesec
znižanje dnevnega odmerka za 7 mg/kg/dan (v obliki filmsko obloženih tablet), če je znižanje navedenih parametrov ledvične funkcije prisotno pri dveh zaporednih obiskih in ga ni mogoče pripisati drugim vzrokom			
odrasli bolniki	>33 % nad povprečjem vrednosti pred zdravljenjem	in	znižanje pod spodnjo mejo normale (<90 ml/min)
pediatrični bolniki	nad starostno ustrezno zgornjo mejo normale	in/ali	znižanje pod spodnjo mejo normale (<90 ml/min)
prekinitev zdravljenja po znižanju odmerka , če:			
odrasli in pediatrični bolniki	vrednost vztraja >33 % nad povprečjem vrednosti pred zdravljenjem	in/ali	znižanje pod spodnjo mejo normale (<90 ml/min)

Glede na klinično stanje posameznika se lahko zdravljenje ponovno uvede.

O znižanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja velja razmisliti tudi v primeru patoloških vrednosti označevalcev tubulne funkcije in/ali če je to klinično indicirano:

- pri proteinuriji (preiskavo je treba izvesti pred začetkom zdravljenja, nato pa enkrat na mesec),
- v primeru glikozurije pri tistih, ki nimajo sladkorne bolezni, in v primeru nizkih koncentracij kalija, fosfatov, magnezija ali uratov v serumu, fosfaturije in aminoacidurije (s spremljanjem po potrebi).

O renalni tubulopatiji so poročali večinoma pri otrocih in mladostnikih, ki so imeli beta talasemijo in so prejeli zdravilo EXJADE.

Bolnika je treba napotiti k nefrologu in pretehtati možnost nadaljnjih specialističnih preiskav (kot je ledvična biopsija), če kljub znižanju odmerka in prekinitvi zdravljenja pride do naslednjega:

- koncentracija kreatinina v serumu ostane pomembno zvišana in
- vztraja tudi patološka vrednost katerega od drugih označevalcev tubulne funkcije (npr. proteinurija, Fanconijev sindrom).

Delovanje jeter

Pri bolnikih, zdravljenih z deferasiroksom, so opazili zvišanje vrednosti testov jetrne funkcije. V obdobju trženja so poročali o primerih odpovedi jeter, od katerih se jih je nekaj končalo s smrtjo. Pri bolnikih, ki prejemajo deferasiroks, zlasti pri otrocih, lahko pride do hudih oblik odpovedi jeter v povezavi z motnjami zavesti v okviru hiperamoniemične encefalopatije. Pri bolnikih, pri katerih v času zdravljenja z zdravilom Exjade pride do nepojasnjenih sprememb duševnega stanja, je priporočeno upoštevati možnost, da gre za hiperamoniemično encefalopatijo, in jim meriti koncentracijo amonijaka. Pri bolnikih s težavami, ki povzročajo izgubo tekočine (kot sta diareja in bruhanje), zlasti pri otrocih z akutno boleznijo, je treba poskrbeti za zadostno hidriranost organizma. V večini poročil o odpovedi jeter je šlo za bolnike s pomembnimi sočasnimi boleznimi, ki so vključevale katero od že prej prisotnih kroničnih bolezni jeter (med drugim cirozo in hepatitis C) in večorgansko odpoved. Pri tem ni mogoče izključiti možnosti, da bi imel deferasiroks lahko vlogo dejavnika, ki dodatno prispeva k takemu stanju ali ga poslabša (glejte poglavje 4.8).

Transaminaze v serumu, bilirubin in alkalno fosfatazo je priporočljivo pregledovati pred začetkom zdravljenja, nato pa v prvem mesecu vsaka 2 tedna, kasneje pa enkrat mesečno. V primeru persistentnega in progresivnega zvišanja koncentracij transaminaz v serumu, ki ga ni mogoče pripisati drugim vzrokom, je treba zdravljenje z zdravilom EXJADE prekiniti. Po razjasnitvi vzroka za nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije ali po vrnitvi na normalne vrednosti je mogoče pretehtati previdno ponovno uvedbo zdravljenja z nižjim odmerkom in kasnejšim postopnim zviševanjem odmerka.

Uporaba zdravila EXJADE ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) (glejte poglavje 5.2).

Preglednica 4 Povzetek varnostnih priporočil za spremljanje bolnika

Preiskava	Pogostnost
kreatinin v serumu	dvakrat pred začetkom zdravljenja; prvi mesec zdravljenja ali po spremembi odmerka (tudi po prehodu z ene formulacije na drugo) enkrat na teden, nato enkrat na mesec
očistek kreatinina in/ali cistatin C v serumu	pred začetkom zdravljenja; prvi mesec zdravljenja ali po spremembi odmerka (tudi po prehodu z ene formulacije na drugo) enkrat na teden; nato enkrat na mesec
proteinurija	pred začetkom zdravljenja; nato enkrat na mesec
drugi kazalci ledvične tubulne funkcije (kot so glukozurija pri bolnikih, ki nimajo sladkorne bolezni, nizke vrednosti kalija, fosfatov, magnezija ali uratov v serumu, fosfaturija, aminoacidurija)	po potrebi
aminotransferaze v serumu, bilirubin, alkalna fosfataza	pred začetkom zdravljenja; prvi mesec zdravljenja vsaka 2 tedna; nato enkrat na mesec
pregled sluha in vida	pred zdravljenjem, nato enkrat na leto
telesna masa, telesna višina in spolni razvoj	pred začetkom zdravljenja, enkrat na leto pri pediatričnih bolnikih

Pri bolnikih z nižjo pričakovano življenjsko dobo (kot je na primer pri mielodisplastičnih sindromih z visokim tveganjem) je lahko korist, ki jo prinaša zdravilo EXJADE, omejena in ne dosega vedno ravni tveganja, zlasti kadar bi se zaradi drugih sočasno prisotnih bolezni lahko povečalo tveganje za neželene dogodke. Iz tega razloga pri navedenih bolnikih zdravljenje z zdravilom EXJADE ni priporočeno.

Pri starejših bolnikih je potrebna previdnost zaradi pogostejših neželenih učinkov (zlasti zaradi diareje).

Podatki pri otrocih s talasemijo, neodvisno od transfuzij, so zelo omejeni (glejte poglavje 5.1). Posledično je treba zdravljenje z zdravilom EXJADE skrbno spremljati z namenom odkrivanja neželenih učinkov in slediti obremenitvi z železom pri pediatrični populaciji. Poleg tega se mora zdravnik pred začetkom zdravljenja otrok s težko preobremenitvijo z železom z zdravilom EXJADE zavedati, da posledice pri dolgotrajnem zdravljenju teh bolnikov trenutno niso znane.

Gastrointestinalne bolezni

Pri bolnikih, ki so jemali deferasiroks, vključno z otroci in mladostniki, so opisovali ulceracije in krvavitve v zgornjem delu gastrointestinalnega trakta. Pri nekaterih bolnikih so opazili številne ulkuse (glejte poglavje 4.8). Poročali so o ulkusih, pri katerih se je kot zaplet pojavila perforacija prebavil. Obstajajo tudi poročila o gastrointestinalnih krvavitvah, ki so se končale s smrtjo, zlasti pri starejših bolnikih s hematološko maligno boleznijo in/ali z znižano koncentracijo trombocitov. Zdravniki in bolniki morajo biti ves čas zdravljenja z zdravilom EXJADE pozorni na znake in simptome ulceracij in krvavitev gastrointestinalnega trakta. V primeru gastrointestinalne ulceracije ali krvavitve je treba zdravljenje z zdravilom EXJADE prekiniti in nemudoma začeti z dodatnimi pregledi in zdravljenjem. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo EXJADE v kombinaciji z učinkovinami, za katere je znano, da lahko povzročajo ulkuse, kot so nesteroidna protivnetna zdravila, kortikosteroidi ali peroralni difosfonati, pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulate, in pri bolnikih s koncentracijo trombocitov, ki je nižja od $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (glejte poglavje 4.5).

Kožne bolezni

Med zdravljenjem z zdravilom EXJADE se lahko pojavijo kožni izpuščaji. Izpuščaji večinoma spontano izzvenijo. Če je treba zdravljenje prekiniti, je po izginotju izpuščaja mogoče ponovno uvesti zdravljenje z nižjim odmerkom in kasnejšim postopnim zviševanjem odmerka. V hudih primerih je mogoče ponovno uvesti zdravljenje v kombinaciji s kratkotrajno uporabo peroralnih steroidov. Poročali so hudih kožnih neželenih reakcijah (SCAR - severe cutaneous adverse reactions), med drugim o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), toksični epidermalni nekrolizi (TEN) in reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), ki so lahko življenjsko nevarni oziroma smrtni. V primeru suma na katerokoli hudo kožno reakcijo je treba zdravilo EXJADE bolniku takoj ukiniti, ponovno pa se mu ga ne sme več predpisati. Ob predpisovanju zdravila je treba bolnike opozoriti na znake in simptome hudih kožnih reakcij in jih skrbno spremljati.

Preobčutljivostne reakcije

Poročali so o primerih resnih preobčutljivostnih reakcij (kot sta anafilaksija in angioedem) pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks. V večini primerov je reakcija nastopila v prvem mesecu zdravljenja (glejte poglavje 4.8). V primeru takih reakcij je treba zdravljenje z zdravilom EXJADE prekiniti in ustrezno strokovno ukrepati. Pri bolnikih, pri katerih se je pojavila preobčutljivostna reakcija, se deferasiroksa ne sme ponovno uvesti zaradi tveganja za nastanek anafilaktičnega šoka (glejte poglavje 4.3).

Vid in sluh

Poročali so o motnjah sluha (slabši sluh) in vida (motnjava leče) (glejte poglavje 4.8). Testiranje sluha in vida (vključno s fundoskopijo) je priporočljivo pred začetkom zdravljenja in nato v rednih intervalih (vsakih 12 mesecev). Ob odkritju motenj med zdravljenjem je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka ali o prekinitvi zdravljenja.

Bolezni krvi

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks, poročali o levkopeniji, trombocitopeniji ali pancitopeniji (oziroma o poslabšanju navedenih citopenij) in o poslabšanju anemije. Pri večini teh bolnikov so bile že prej prisotne hematološke bolezni, ki so pogosto povezane z depresijo kostnega mozga, vendar ni mogoče izključiti možnosti, da zdravilo EXJADE prispeva k nastopu citopenije ali jo poslabša. Pri bolnikih, pri katerih pride do nepojasnjene citopenije, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Drugo

Priporočeno je mesečno spremljanje vrednosti feritina v serumu zaradi presoje bolnikovega odziva na zdravljenje in za preprečevanje prekomerne kelacije (glejte poglavje 4.2). Znižanje odmerka oziroma natančnejše spremljanje ledvične in jetrne funkcije ter vrednosti feritina v serumu je priporočeno v obdobjih zdravljenja z visokimi odmerki in takrat, ko so vrednosti feritina v serumu blizu okvira ciljnih vrednosti. Če vrednosti feritina v serumu večkrat padejo pod $500 \mu\text{g/l}$ (če gre za preobremenitev z železom zaradi transfuzij) oziroma pod $300 \mu\text{g/l}$ (pri sindromih talasemije, neodvisnih od transfuzij), je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Izvide meritev vrednosti kreatinina, feritina in transaminaz v serumu je treba beležiti in redno ocenjevati njihove trende.

V dveh kliničnih študijah rast in spolno dozorevanje pediatričnih bolnikov, zdravljenih z deferasiroksom do 5 let, nista bila motena (glejte poglavje 4.8). Vendar pa je pri pediatričnih bolnikih s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij kot splošni previdnostni ukrep treba izmeriti telesno maso in telesno višino ter oceniti spolno dozorevanje pred začetkom zdravljenja in jih nato spremljati v rednih intervalih (vsakih 12 mesecev).

Motnje delovanja srca so znan zaplet pri hudi preobremenitvi z železom. Pri bolnikih s hudo preobremenitvijo z železom je treba med dolgotrajnim zdravljenjem z zdravilom EXJADE spremljati delovanje srca.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Varnost uporabe deferasiroksa v kombinaciji z drugimi kelatorji železa ni bila ugotovljena. Zato se ga ne sme uporabljati v kombinaciji z drugimi kelatorji železa (glejte poglavje 4.3).

Medsebojno delovanje s hrano

Pri jemanju deferasiroksa v obliki filmsko obloženih tablet skupaj z obrokom z visoko vsebnostjo maščob se je njegova C_{max} zvišala (za 29 %). Filmsko obložene tablete zdravila EXJADE je mogoče jemati bodisi na prazen želodec ali z lahkim obrokom, najbolje vsak dan ob istem času (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zdravila, ki lahko zmanjšajo sistemsko izpostavljenost zdravilu EXJADE

Presnova deferasiroksa je odvisna od encimov UGT. V študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba deferasiroksa (v enkratnem odmerku 30 mg/kg v obliki disperzibilnih tablet) in močnega induktorja UGT rifampicina (v ponavljajočih se odmerkih po 600 mg/dan) povzročila zmanjšano izpostavljenost deferasiroksu za 44 % (90% IZ: 37 % - 51 %). Zato lahko sočasna uporaba zdravila EXJADE z močnimi induktorji UGT (kot so rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir) zmanjša učinkovitost zdravila EXJADE. V obdobju jemanja te kombinacije zdravil in še po njem je treba spremljati bolnikove vrednosti feritina v serumu in po potrebi prilagajati odmerke zdravila EXJADE.

V mehanistični študiji za določanje stopnje enterohepatičnega kroženja je holestiramin pomembno znižal izpostavljenost deferasiroksu (glejte poglavje 5.2).

Medsebojno delovanje z midazolamom in drugimi zdravili, katerih presnova poteka s CYP3A4

V študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasen vnos deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet in midazolama (predstavnik substratov CYP3A4) povzročil zmanjšano izpostavljenost midazolamu za 17 % (90% IZ: 8 %-26 %). V klinični praksi je ta učinek lahko bolj izrazit. Zato je zaradi možnosti zmanjšane delovanja zdravil potrebna previdnost pri kombiniranju deferasiroksa s snovmi, katerih presnova poteka s CYP3A4 (na primer s ciklosporinom, s simvastatinom, s hormonskimi kontraceptivi, z bepridilom in z ergotaminom).

Medsebojno delovanje z repaglinidom in drugimi zdravili, katerih presnova poteka s CYP2C8

V študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba deferasiroksa kot zmernega zaviralca CYP2C8 (v odmerku 30 mg/kg dnevno v obliki disperzibilnih tablet) in repaglinida, substrata CYP2C8, danega v enkratnem odmerku 0,5 mg, povečala AUC repaglinida za približno 2,3-krat (90% IZ: [2,03-2,63]) in zvišala njegovo C_{max} za približno 1,6-krat (90% IZ [1,42-1,84]). Ker medsebojnega delovanja pri odmerkih repaglinida nad 0,5 mg niso ugotovili, se je treba sočasni uporabi deferasiroksa in repaglinida izogibati. Če je uporaba kombinacije teh dveh zdravil nujna, je treba bolnika skrbno klinično spremljati in mu meriti koncentracijo glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4). Interakcij med deferasiroksom in drugimi substrati CYP2C8, kot je paklitaksel, ni mogoče izključiti.

Medsebojno delovanje s teofilinom in drugimi zdravili, katerih presnova poteka s CYP1A2

V študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba deferasiroksa kot zaviralca CYP1A2 (v ponavljajočih se odmerkih po 30 mg/kg/dan v obliki disperzibilnih tablet) in substrata CYP1A2 teofilina (v enkratnem odmerku 120 mg) povečala AUC teofilina za 84 % (90-odstotni IZ: 73 % do 95 %). Uporaba enkratnega odmerka ni vplivala na najvišjo koncentracijo C_{max} , pri kroničnem odmerjanju pa je mogoče pričakovati zviševanje najvišje koncentracije C_{max} teofilina. Iz tega razloga sočasna uporaba deferasiroksa in teofilina ni priporočena. Če se deferasiroks in teofilin uporabljata sočasno, je treba razmisliti o spremljanju koncentracije teofilina in znižanju odmerka teofilina. Interakcije med deferasiroksom in drugimi substrati CYP1A2 ni mogoče izključiti. Za učinkovine, ki se pretežno presnavljajo s CYP1A2 in imajo ozek terapevtski indeks, (na primer klozapin in tizanidin) veljajo enaka priporočila kot za teofilin.

Drugi podatki

Sočasna uporaba deferasiroksa in antacidov, ki vsebujejo aluminij, ni bila uradno proučena. Čeprav ima deferasiroks manjšo afiniteto do aluminija kot do železa, ni priporočljivo jemati tablet z deferasiroksom sočasno z antacidi, ki vsebujejo aluminij.

Sočasna uporaba deferasiroksa z učinkovinami, za katere je znano, da lahko povzročajo ulkuse, na primer z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (vključno z visokimi odmerki acetilsalicilne kisline), s kortikosteroidi ali s peroralnimi difosfonati, lahko poveča tveganje za gastrointestinalno toksičnost (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba deferasiroksa z antikoagulantmi lahko tudi poveča tveganje za gastrointestinalne krvavitve. V primerih uporabe deferasiroksa v kombinaciji z navedenimi učinkovinami je treba bolnike natančno klinično pregledovati.

Sočasna uporaba deferasiroksa z busulfanom je povečala izpostavljenost busulfanu (AUC), vendar ostaja mehanizem te interakcije nejasen. Če je mogoče, je treba izvesti oceno farmakokinetičnih parametrov (AUC, očistka) poskusnega odmerka busulfana za osnovo prilagajanja odmerka.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za deferasiroks ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih so pokazale določen vpliv na sposobnost razmnoževanja ob odmerkih, ki so bili toksični za mater (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Iz varnostnih razlogov je priporočljivo, da se zdravila EXJADE med nosečnostjo ne uporablja, razen če je to nujno potrebno.

Zdravilo EXJADE lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.5). Priporočeno je, da ženske v rodni dobi v času uporabe zdravila EXJADE uporabljajo dodatne ali druge nehormonske metode kontracepcije.

Dojenje

V študijah na živalih se je pokazalo, da se deferasiroks hitro in v veliki meri izloča v materino mleko. Učinka na mladiče niso opazili. Ni znano, ali se deferasiroks izloča v človeško mleko. Dojenje v času jemanja zdravila EXJADE ni priporočljivo.

Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost pri človeku ni na voljo. Na živalih niso ugotovili nobenih neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo EXJADE ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki, pri katerih pride do redkega neželenega učinka omotičnosti, morajo biti pri vožnji in upravljanju s stroji previdni (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Najpogostejši učinki, zabeleženi med kroničnim zdravljenjem v izvedenih kliničnih študijah z disperzibilnimi tabletami z deferasiroksom pri odraslih in pediatričnih bolnikih, vključujejo gastrointestinalne motnje (predvsem navzeo, bruhanje, diarejo ali bolečino v trebuhu) in kožni izpuščaj. O diareji poročajo pogosteje pri pediatričnih bolnikih starih od 2 do 5 let in pri starejših. Ti učinki so odvisni od odmerka, večinoma so blagi do zmerni, v glavnem prehodnega značaja in večinoma izzvenijo tudi ob nadaljevanju zdravljenja.

V kliničnih študijah je pri približno 36 % bolnikov prišlo do od odmerka odvisnega zvišanja koncentracije kreatinina v serumu, čeprav je ta večinoma ostala v mejah normalnih vrednosti. V prvem letu zdravljenja so tako pri pediatričnih kot pri odraslih bolnikih z beta talasemijo in s preobremenitvijo z železom opažali zmanjšanje povprečne vrednosti očistka kreatinina, vendar se po podatkih te vrednosti v nadaljnjih letih zdravljenja ne zmanjšujejo več. Poročali so o zvišanju vrednosti jetrnih aminotransferaz. Za spremljanje varnosti je priporočeno pripraviti razpored določanja ledvičnih in jetrnih parametrov. Občasno pride do težav s sluhom (slabšanje sluha) in vidom (motnjave leče), zato so priporočeni vsakoletni pregledi (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi zdravila EXJADE so poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah (SCAR), med drugim o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), toksični epidermalni nekrolizi (TEN) in reakcijah na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki so spodaj razvrščeni po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 5

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
neznana	pancitopenija ¹ , trombocitopenija ¹ , poslabšanje anemije ¹ ,
pogostnost:	nevtropenija ¹
Bolezni imunskega sistema	
neznana	preobčutljivostne reakcije (med drugim anafilaktične reakcije in
pogostnost:	angioedem) ¹
Presnovne in prehranske motnje	
neznana	metabolična acidoza ¹
pogostnost:	
Psihiatrične motnje	
občasni:	tesnoba, motnje spanja
Bolezni živčevja	
pogosti:	glavobol
občasni:	omotičnost
Očesne bolezni	
občasni:	katarakta, makulopatija
redki:	optični nevritis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni:	gluhost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni:	bolečina v grlu
Bolezni prebavil	
pogosti:	diareja, zaprtost, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, napenjanje v trebuhu, dispepsija
občasni:	gastrointestinalne krvavitve, želodčni ulkus (vključno s številnimi ulkusi), ulkus dvanajstnika, vnetje želodčne sluznice
redki:	vnetje požiralnika
neznana	perforacija prebavil ¹ , akutni pankreatitis ¹
pogostnost:	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogosti:	zvišane vrednosti transaminaz
občasni:	hepatitis, žolčni kamni
neznana	odpoved jeter ^{1,2}
pogostnost:	
Bolezni kože in podkožja	
pogosti:	izpuščaj, srbenje
občasni:	motnje pigmentacije
redki:	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
neznana	Stevens-Johnsonov sindrom ¹ , preobčutljivostni vaskulitis ¹ ,
pogostnost:	urtikarija ¹ , multiformni eritem ¹ , alopecija ¹ , toksična epidermalna nekroliza (TEN) ¹
Bolezni sečil	
zelo pogosti:	zvišana koncentracija kreatinina v krvi
pogosti:	proteinurija
občasni:	bolezen ledvičnih tubulov ² (pridobljeni Fanconijev sindrom), glikozurija
neznana	akutna ledvična odpoved ^{1,2} , tubulointersticijski nefritis ¹ , ledvični kamni ¹ , renalna tubularna nekroza ¹
pogostnost:	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni:	zvišana telesna temperatura, otekanje, utrujenost

¹ neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja. Izhajajo iz spontanih poročil, pri katerih ni vedno mogoče zanesljivo določiti pogostnosti ali vzročne povezave z izpostavljenostjo zdravilu.

² Poročali so o hudih oblikah v povezavi z motnjami zavesti v okviru hiperamoniemične encefalopatije.

Opis izbranih neželenih učinkov

O žolčnih kamnih in z njimi povezanimi boleznimi žolčnika in žolčevodov so poročali pri približno 2 % bolnikov. Pri 2 % bolnikov so opisovali neželene učinke zdravila v obliki zvišanja vrednosti jetrnih transaminaz. Zvišanja vrednosti transaminaz, ki so bila večja od 10-kratne zgornje meje normalne vrednosti in so kazala na hepatitis, so bila občasna (0,3 %). V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so se zdravili z deferasirom, poročali o odpovedi jeter, ki se je včasih končala s smrtjo (glejte poglavje 4.4). V obdobju trženja zdravila so poročali o pojavu metabolne acidoze. Večina teh bolnikov je imela okvaro ledvic, renalno tubulopatijo (Fanconijev sindrom), diarejo ali stanja, pri katerih je nastanek kislinsko-baznega neravnovesja znan zaplet (glejte poglavje 4.4). Opažali so tudi primere hudega akutnega pankreatitisa brez dokumentiranih predhodnih boleznih žolčevodov. Kot pri drugih vrstah zdravljenja s kelatorji železa, so tudi pri bolnikih, zdravljenih z deferasirom, občasno opazili izgubo sluha za visoke frekvence in motnjo leče (zgodnje katarakte) (glejte poglavje 4.4).

Očistek kreatinina pri preobremenitvi z železom zaradi transfuzij krvi

V retrospektivni metaanalizi podatkov 2.102 odraslih in pediatričnih bolnikov z beta talasemijo in s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij krvi, ki so jih zdravili z deferasirom v obliki disperzibilnih tablet v okviru dveh randomiziranih kliničnih študij in štirih odprtih študij s trajanjem zdravljenja do pet let, so v prvem letu zdravljenja pri odraslih bolnikih opazili znižanje povprečne vrednosti očistka kreatinina za 13,2 % (95 % IZ: -14,4 % do -12,1 %; n=935), pri pediatričnih bolnikih pa za 9,9 % (95 % IZ: -11,1 % do -8,6 %; n=1.142). Pri 250 bolnikih, ki so jih spremljali do pet let, v naslednjih letih niso opazili nadaljnjega zniževanja povprečne vrednosti očistka kreatinina.

Klinične študije pri bolnikih s sindromi talasemije, neodvisnimi od transfuzij

V enoletni študiji pri bolnikih, ki imajo preobremenitev z železom in katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij, (prejemali so disperzibilne tablete v odmerku 10 mg/kg/dan) so bili najbolj pogosti s študijskim zdravilom povezani neželeni dogodki naslednji: diareja (9,1 %), izpuščaj (9,1 %) in navzea (7,3 %). O nenormalni koncentraciji kreatinina v serumu so poročali pri 5,5 % bolnikov, o nenormalni vrednosti očistka kreatinina pa pri 1,8 % bolnikov. O zvišanih vrednostih jetrnih aminotransferaz, ki so presegale 2-kratnik izhodiščne vrednosti in 5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, so poročali pri 1,8 % bolnikov.

Pediatrična populacija

V dveh kliničnih študijah rast in spolno dozorevanje pediatričnih bolnikov, zdravljenih z deferasirom do 5 let, nista bila motena (glejte poglavje 4.4).

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 5 let, so pogosteje poročali o diareji kot pri starejših bolnikih.

O renalni tubulopatiji so poročali večinoma pri otrocih in mladostnikih, ki so deferasirom prejemali zaradi beta talasemije. Po poročilih iz obdobja trženja zdravila je do primerov metabolne acidoze v velikem deležu prišlo pri otrocih v sklopu Fanconijevega sindroma.

Poročali so o akutnem pankreatitisu, zlasti pri otrocih in mladostnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zgodnji znaki akutnega prevelikega odmerjanja so učinki na prebavila, kot so bolečine v trebuhu, diareja, navzea in bruhanje. Poročali so o motenem delovanju jeter in ledvic, vključno s primeri zvišanih vrednosti jetrnih encimov in kreatinina, ki so se normalizirale po prekinitvi zdravljenja. Pomotoma apliciran enkratni odmerek 90 mg/kg je povzročil Fanconijev sindrom, ki pa je po zdravljenju izzvenel.

Za deferasiroks ni specifičnega antidota. Za zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja so lahko indicirani običajni ukrepi, pa tudi simptomatsko zdravljenje, če je medicinsko upravičeno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kelatorji železa, oznaka ATC: V03AC03

Mehanizem delovanja

Deferasiroks je peroralno aktiven kelator, ki je visoko selektiven za trovalentno železo (III). Je trovalenten ligand, ki veže železo z visoko afiniteto v razmerju 2:1. Deferasiroks pospešuje izločanje železa iz organizma, prvenstveno z blatom. Deferasiroks ima nizko afiniteto do cinka in bakra in ne povzroča trajno nizkih serumskih koncentracij teh kovin.

Farmakodinamični učinki

V presnovni študiji ravnovesja železa je pri odraslih bolnikih s talasemijo in preobremenitvijo z železom deferasiroks v dnevnom odmerku 10, 20 in 40 mg/kg (v obliki disperzibilnih tablet) povzročil povprečno neto ekskrecijo 0,119, 0,329 oziroma 0,445 mg Fe/kg telesne mase/dan.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije za vrednotenje učinkovitosti so bile izvedene z zdravilom EXJADE v obliki disperzibilnih tablet (v spodnjem besedilu je zanj uporabljen izraz deferasiroks). V primerjavi z uporabo deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet je odmerek deferasiroksa pri uporabi v obliki filmsko obloženih tablet za 30 % nižji od odmerka deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet in zaokrožen na najbližjo jakost cele tablete (glejte poglavje 5.2).

Deferasiroks so raziskovali pri 411 odraslih (starih 16 let ali več) in 292 pediatričnih bolnikih (starih od 2 do 16 let) s kronično preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij krvi. Od pediatričnih bolnikov jih je bilo 52 starih od 2 do 5 let. Osnovne bolezni, zaradi katerih so bile potrebne transfuzije, so vključevale beta talasemijo, srpastocelično anemijo in druge prirojene in pridobljene anemije (mielodisplastični sindrom [MDS], Diamond-Blackfan sindrom, aplastično anemijo in druge zelo redke anemije).

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih z beta talasemijo in s pogostimi transfuzijami je vsakodnevno zdravljenje z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet z odmerki 20 in 30 mg/kg v obdobju enega leta povzročilo zmanjšanje kazalcev celotnega železa v organizmu: koncentracija železa v jetrih se je znižala v povprečju za približno 0,4 oziroma 8,9 mg Fe/g jeter (suhe teže bioptičnega materiala (suhe teže)), vrednost feritina v serumu pa se je v povprečju znižala za približno 36 oziroma 926 µg/l. Pri enakih odmerkih je bilo razmerje med izločanjem in privzemom železa 1,02 (kar kaže na neto ravnovesje železa) oziroma 1,67 (kar kaže na neto odstranjevanje železa). Deferasiroks je povzročil podobne odzive tudi pri bolnikih z drugimi anemijami in s preobremenitvijo z železom. Dnevni odmerek 10 mg/kg (v obliki disperzibilnih tablet) v obdobju enega leta je lahko vzdrževal koncentraciji železa v jetrih in feritina v serumu ter vzpostavil neto ravnovesje železa pri bolnikih, ki so poredko prejeli transfuzije ali so prejeli izmenjalne transfuzije. Vrednost feritina v serumu, ki so jo spremljali mesečno, je odražala spremembe v koncentraciji železa v jetrih, kar nakazuje, da se lahko trende vrednosti feritina v serumu uporabi za spremljanje odziva na zdravljenje. Omejeni klinični podatki (29 bolnikov z normalnim delovanjem srca ob izhodišču), pridobljeni z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI), kažejo, da zdravljenje z deferasiroksom v odmerku 10-30 mg/kg/dan (v obliki disperzibilnih tablet) v obdobju 1 leta lahko zniža tudi koncentracije železa v srcu (v povprečju se je MRI T2* podaljšal z 18,3 na 23,0 milisekunde).

Osnovna analiza podatkov ključne primerjalne študije s 586 bolniki z beta talasemijo in s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij ni dokazala neinferiornosti deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet v primerjavi z deferoksaminom v analizi celotne populacije bolnikov. Naknadna analiza te študije pa je pokazala, da so bili kriteriji za neinferiornost doseženi pri podskupini bolnikov, pri katerih je bila koncentracija železa v jetrih ≥ 7 mg Fe/g suhe teže, zdravljeni pa so bili bodisi z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet (20 in 30 mg/kg) ali deferoksaminom (35 do ≥ 50 mg/kg). Pri bolnikih s koncentracijo železa v jetrih < 7 mg Fe/g suhe teže, zdravljenih bodisi z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet (5 in 10 mg/kg) ali deferoksaminom (20 do 35 mg/kg) pa neinferiornost ni bila ugotovljena zaradi neuravnoteženega odmerjanja obeh kelatorjev. Do te neuravnoteženosti je prišlo zato, ker so bolnikom, ki so že pred študijo jemali deferoksamin, dovolili obdržati enak odmerek v študiji, čeprav je bil višji kot ga je sicer določal protokol. V to ključno študijo je bilo vključenih 56 bolnikov mlajših od 6 let, od teh jih je 28 prejelo deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet.

Na osnovi predkliničnih in kliničnih študij je postalo razvidno, da je deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet lahko prav tako učinkovit kot deferoksamin, če se ga uporablja v razmerju odmerkov 2:1 (to je odmerek deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet, ki je številčno enak polovici odmerka deferoksamina). Za odmerjanje deferasiroksa v obliki filmsko obloženih tablet je mogoče uporabiti razmerje odmerkov 3:1 (to je odmerek deferasiroksa v obliki filmsko obloženih tablet, ki je številčno enak eni tretjini odmerka deferoksamina). Vendar pa tega priporočila za odmerjanje niso prospektivno ocenili v kliničnih študijah.

Poleg tega je pri bolnikih s koncentracijo železa v jetrih ≥ 7 mg Fe/g suhe teže in z različnimi redkimi vrstami anemije ali s srpastocelično anemijo deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet v odmerkih do 20 in 30 mg/kg povzročil primerljivo znižanje koncentracije železa v jetrih in feritina v serumu v primerjavi z bolniki z beta talasemijo.

Pri 225 bolnikih z mielodisplastičnim sindromom (z majhnim/srednjim-1 tveganjem, *Low/Int-1 risk*) in preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij so izvedli s placebom kontrolirano randomizirano študijo. Rezultati te študije kažejo, da deferasiroks pozitivno vpliva na preživetje brez dogodkov (*event-free survival*, EFS, sestavljen cilj opazovanja, ki ga določajo s srcem ali jetri povezani dogodki, ki niso smrtni) in na vrednosti feritina v serumu. Varnostni profil je bil podoben kot v prejšnjih študijah odraslih bolnikov z mielodisplastičnim sindromom.

V 5-letni opazovalni študiji, v kateri je deferasiroks prejelo 267 otrok, ki so bili ob vključitvi stari od 2 do manj kot 6 let in so imeli transfuzijsko hemosiderozo, ni bilo klinično pomembnih razlik v profilih varnosti in prenašanja zdravila Exjade med pediatričnimi bolniki v starosti od 2 do manj kot 6 let in celotno populacijo odraslih ter starejših pediatričnih bolnikov. To vključuje tudi podobno pogostnost zvišanj vrednosti kreatinina v serumu za >33 % in preko zgornje meje normalnih vrednosti na dveh ali več zaporednih obiskih (3,1 %) in podobno pogostnost zvišanja vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) na več kot 5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (4,3 %). O enkratnem zvišanju vrednosti alanin aminotransferaze so poročali pri 20,0 %, o enkratnem zvišanju vrednosti aspartat aminotransferaze pa pri 8,3 % od 145 bolnikov, ki so v celoti zaključili študijo.

V študiji za oceno varnosti uporabe deferoksamina v obliki filmsko obloženih tablet in disperzibilnih tablet so 173 odraslih in pediatričnih bolnikov s talasemijo, odvisno od transfuzij, ali z mielodisplastičnim sindromom zdravili 24 tednov. Pri uporabi filmsko obloženih tablet in disperzibilnih tablet so opazili primerljiv varnostni profil.

Pri 224 pediatričnih bolnikih starih od 2 do manj kot 18 let, ki so imeli od transfuzije odvisno anemijo in preobremenitev z železom, so izvedli odprto 1:1 randomizirano študijo za oceno compliance (upoštevanja priporočenega odmerjanja), učinkovitosti in varnosti uporabe formulacije deferasiroksa v obliki zrnca v primerjavi z uporabo zdravila v obliki disperzibilnih tablet. Večina bolnikov v študiji (142, 63,4 %) je imela hudo beta talasemijo, 108 (48,2 %) bolnikov se pred tem še ni zdravilo s kelacijo železa (mediana starost je bila 2 leti, 92,6 % bolnikov je bilo starih od 2 do <10 let), 116 (51,8 %) bolnikov se je že zdravilo s kelacijo železa (mediana starost 7,5 leta, 71,6 % bolnikov je bilo starih od 2 do <10 let), od tega jih je 68,1 % v preteklosti že prejelo deferasiroks. V primarni analizi bolnikov, ki se pred tem še niso zdravili s kelacijo železa, je bila po 24 tednih zdravljenja stopnja compliance 84,26 % v skupini bolnikov, ki je jemala deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet, in 86,84 % v skupini bolnikov, ki je jemala deferasiroks v obliki zrnca, razlika pa ni bila statistično značilna. Prav tako ni bilo statistično značilne razlike med obema skupinama v srednji vrednosti spremembe feritina v serumu od izhodiščne vrednostih (-171,52 µg/l [95 % IZ: -517,40; 174,36] za disperzibilne tablete in 4,84 µg/l [95 % IZ: -333,58; 343,27] za zrnca, razlika v srednji vrednosti [zrnca] 176,36 µg/l [95 % IZ: -129,00; 481,72], dvostranska vrednost $p = 0,25$). Zaključeno je bilo, da niti pri compliance niti pri učinkovitosti ob različnih časih ocenjevanja (po 24 in 48 tednih) ni bilo razlik med skupinama z uporabo deferasiroksa v obliki zrnca oziroma uporabo deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet. Varnostni profil pri uporabi zdravila v obliki zrnca je bil na splošno primerljiv z uporabo zdravila v obliki disperzibilnih tablet.

Pri bolnikih s katerim od sindromov talasemije, neodvisnim od transfuzij, in preobremenitvijo z železom, so ocenjevali zdravljenje z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet v enoletni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji. Študija je primerjala učinkovitost dveh različnih shem zdravljenja z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet (začetni odmerki so bili 5 in 10 mg/kg/dan, v vsaki skupini pa je bilo 55 bolnikov) ter primerjalno s placebom (56 bolnikov). V študijo je bilo vključenih 145 odraslih in 21 pediatričnih bolnikov. Primarni parameter učinkovitosti je bila sprememba koncentracije železa v jetrih od izhodiščne vrednosti po 12 mesecih študije. Eden izmed sekundarnih parametrov učinkovitosti je bila sprememba vrednosti feritina v serumu med izhodiščno vrednostjo in zadnjo četrtino študije. Pri začetnem odmerku 10 mg/kg/dan je deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet povzročil znižanje vrednosti kazalcev celotnega železa v telesu. Koncentracija železa v jetrih se je v povprečju znižala za 3,80 mg Fe/g suhe teže pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet (z začetnim odmerkom 10 mg/kg/dan) in se zvišala za 0,38 mg Fe/g suhe teže pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($p < 0,001$). Koncentracija feritina se je v povprečju znižala za 222,0 µg/l pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet (z začetnim odmerkom 10 mg/kg/dan) in se zvišala za 115 µg/l pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo EXJADE filmsko obložene tablete imajo večjo biološko uporabnost v primerjavi z zdravilom EXJADE disperzibilne tablete. Po prilagoditvi jakosti je formulacija filmsko obložene tablete (v jakosti 360 mg) enakovredna zdravilu EXJADE v obliki disperzibilnih tablet (v jakosti 500 mg) glede povprečne površine pod krivuljo, ki prikazuje odvisnost plazemske koncentracije od časa (AUC) v pogojih na tešče. C_{max} je sicer višja za 30 % (90-odstotni interval zaupanja: 20,3 % - 40,0 %), vendar rezultati analize klinične izpostavljenosti/odziva ne kažejo klinično pomembnih učinkov tega zvišanja.

Absorpcija

Deferasiroks (v obliki disperzibilnih tablet) se po zaužitju absorbira do največje koncentracije v plazmi (t_{max}) v medianem času približno 1,5 do 4 ure. Absolutna biološka uporabnost (AUC) deferasiroksa (v obliki disperzibilnih tablet) je okrog 70 % v primerjavi z intravenskim odmerkom. Absolutne biološke uporabnosti zdravila v obliki filmsko obloženih tablet niso določali. Biološka uporabnost deferasiroksa v obliki filmsko obloženih tablet je bila za 36 % večja kot pri disperzibilnih tabletah.

V študiji vpliva sočasnega uživanja hrane s filmsko obloženimi tabletami pri zdravih prostovoljcih, ki so zdravilo zaužili na tešče, z obrokom z nizko vsebnostjo maščob (vsebnost maščob <10 % kalorij) ali z obrokom z visoko vsebnostjo maščob (vsebnost maščob >50 % kalorij), se je pokazalo, da sta vrednosti AUC in C_{max} nekoliko nižji po zaužitju obroka z nizko vsebnostjo maščob (za 11 % oziroma 16 %). Po zaužitju obroka z visoko vsebnostjo maščob sta bili vrednosti AUC in C_{max} višji (za 18 % oziroma 29 %). Zvišanje C_{max} zaradi jemanja drugačne formulacije in zaradi vpliva obroka z visoko vsebnostjo maščob je lahko aditivno, zato je filmsko obložene tablete priporočljivo jemati bodisi na prazen želodec ali z lahkim obrokom.

Porazdelitev

Deferasiroks se v veliki meri (99 %) veže na proteine v plazmi, skoraj izključno na serumske albumine. Ima majhen volumen porazdelitve, približno 14 litrov pri odraslih.

Biotransformacija

Glavna metabolična pot deferasiroksa je glukuronidacija, ki ji sledi izločanje z žolčem. Z veliko verjetnostjo se glukuronidi v črevesu dekonjugirajo in nato ponovno absorbirajo (enterohepatična cirkulacija): v študiji pri zdravih prostovoljcih je uporaba holestiramina po enkratnem odmerku deferasiroksa povzročila 45-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti deferasiroksu (AUC).

Glukuronidacija deferasiroksa poteka predvsem z UGT1A1, manj pa z UGT1A3. Kaže, da poteka s CYP450 kataliziran (oksidativni) metabolizem deferasiroksa pri ljudeh le v majhnem obsegu (približno 8 %). *In vitro* niso opazili nobene inhibicije metabolizma deferasiroksa zaradi hidroksiuree.

Izločanje

Deferasiroks in njegovi presnovki se pretežno izločajo z blatom (84 % odmerka). Izločanje deferasiroksa in njegovih presnovkov preko ledvic je le minimalno (8 % odmerka). Povprečen razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je bil med 8 in 16 urami. V izločanje deferasiroksa z žolčem sta vključena prenašalca MRP2 in MXR (BCRP).

Linearnost/nelinearnost

C_{max} in AUC_{0-24h} deferasiroksa naraščata približno linearno z odmerkom v pogojih dinamičnega ravnovesja. Po večkratnem odmerjanju se je izpostavljenost povečala za akumulacijski faktor 1,3 do 2,3.

Posebnosti pri bolnikih

Pediatrični bolniki

Celotna izpostavljenost deferasiroksu po enkratnem in po večkratnih odmerkih je bila pri mladostnikih (12 do ≤ 17 let) in otrocih (2 do <12 let) nižja kot pri odraslih bolnikih. Pri otrocih mlajših od 6 let, je bila izpostavljenost približno 50 % nižja kot pri odraslih. Kliničnih posledic zaradi tega ni pričakovati, ker se odmerjanje individualno prilagaja glede na odziv.

Spol

Ženske imajo zmerno nižji navidezni očistek (za 17,5 %) deferasiroksa v primerjavi z moškimi. Kliničnih posledic zaradi tega ni pričakovati, ker se odmerjanje individualno prilagaja glede na odziv.

Starejši bolniki

Farmakokinetika deferasiroksa pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) ni bila proučena.

Okvara ledvic ali jeter

Farmakokinetika deferasiroksa pri bolnikih z okvaro ledvic ni bila proučena. Vrednosti jetrnih transaminaz do 5-kratnika zgornje meje normalnega okvira niso vplivale na farmakokinetiko deferasiroksa.

V klinični študiji z enkratnimi odmerki deferasiroksa 20 mg/kg v obliki disperzibilnih tablet je bila pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh stopnje A) povprečna izpostavljenost za 16 % večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B) pa je bila večja za 76 %. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter je bila povprečna C_{max} deferasiroksa višja za 22 %. Pri enem bolniku s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) je bila izpostavljenost 2,8-krat večja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti ali kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Ugotovili so predvsem toksičnost za ledvice in motnost leče (katarakto). Podobne ugotovitve so zabeležili pri novorojenih in mladih živalih. Menijo, da je do toksičnosti za ledvice prišlo predvsem zaradi pomanjkanja železa pri živalih, ki predhodno niso bile preobremenjene z železom.

Testi genotoksičnosti *in vitro* so bili negativni (Amesov test, test kromosomskih aberacij) medtem ko je deferasiroks v smrtonosnih odmerkih *in vivo* povzročil tvorbo mikronukleusov v kostnem mozgu, ne pa v jetrih pri podganah, ki niso bile obremenjene z železom. Takih učinkov pa ni bilo pri podganah, ki so bile predhodno obremenjene z železom. Deferasiroks ni bil karcinogen, ko so ga uporabili pri podganah v 2-letni študiji in transgenskih p53^{+/-} heterozigotnih miših v 6-mesečni študiji.

Možnost za toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja so ocenjevali na podganah in kuncih. Deferasiroks ni bil teratogen, je pa povzročil povečano pogostnost skeletnih sprememb in mrtvorjenih mladičev pri podganah v visokih odmerkih, ki so bili zelo toksični za matere, ki niso bile preobremenjene z železom. Drugih učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja deferasiroks ni povzročil.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
krospovidon
povidon
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
poloksamer

Sestavine obloge tablete:

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol (4000)
smukec
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC/aluminijski pretisni omoti

Posamezno pakiranje vsebuje 30 ali 90 filmsko obloženih tablet, skupno pakiranje pa vsebuje 300 (10 pakiranj po 30) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EXJADE 90 mg filmsko obložene tablete

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg filmsko obložene tablete

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg filmsko obložene tablete

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. avgust 2006

Datum zadnjega podaljšanja: 18. april 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

EXJADE 90 mg zrnca v vrečici
EXJADE 180 mg zrnca v vrečici
EXJADE 360 mg zrnca v vrečici

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

EXJADE 90 mg zrnca
Ena vrečica vsebuje 90 mg deferasiroksa.

EXJADE 180 mg zrnca
Ena vrečica vsebuje 180 mg deferasiroksa.

EXJADE 360 mg zrnca
Ena vrečica vsebuje 360 mg deferasiroksa.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca v vrečici (zrnca)

bela do skoraj bela zrnca

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo EXJADE je indicirano za zdravljenje kronične preobremenitve z železom zaradi pogostih transfuzij krvi (≥ 7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov) pri bolnikih z beta talasemijo major, starih 6 let ali več.

Zdravilo EXJADE je indicirano tudi za zdravljenje kronične preobremenitve z železom zaradi transfuzij krvi v primerih, ko je zdravljenje z deferoksaminom kontraindicirano ali neprimerno pri naslednjih skupinah bolnikov:

- pri pediatričnih bolnikih, ki imajo beta talasemijo major in preobremenitev z železom zaradi pogostih transfuzij krvi (≥ 7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov) in so stari od 2 do 5 let,
- pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki imajo beta talasemijo major in preobremenitev z železom zaradi manj pogostih transfuzij krvi (< 7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov) in so stari 2 leti ali več,
- pri odraslih in pediatričnih bolnikih z drugimi anemijami, ki so stari 2 leti ali več.

Zdravilo EXJADE je indicirano tudi za zdravljenje kronične preobremenitve z železom, ko je zdravljenje z deferoksaminom kontraindicirano ali neprimerno pri bolnikih, ki potrebujejo terapijo s kelacijo železa in so stari 10 let ali več ter imajo katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom EXJADE naj uvede in nadaljuje zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju kronične preobremenitve z železom.

Odmerjanje

Preobremenitev z železom zaradi transfuzij

Priporočeno je, da se zdravljenje prične po transfuziji približno 20 enot (okrog 100 ml/kg) koncentriranih eritrocitov ali ob prisotnosti znakov kronične preobremenitve z železom, ugotovljenih s kliničnim spremljanjem (npr. vrednosti feritina v serumu > 1.000 $\mu\text{g/l}$). Odmerke (v mg/kg) je treba izračunati in zaokrožiti na najbližjo vrednost jakosti vrečice.

Namen terapije s kelacijo železa je odstraniti količino železa, ki je bila vnešena s transfuzijo, in po potrebi zmanjšati obstoječo obremenitev z železom.

Pri vseh bolnikih je pri terapiji s kelacijo železa potrebna previdnost, da se čim bolj zmanjša tveganje za prekomerno kelacijo (glejte poglavje 4.4).

Zaradi drugačnega farmakokinetičnega profila je pri uporabi zdravila EXJADE v obliki zrnec potreben 30 % nižji odmerek od priporočenega odmerka za uporabo zdravila EXJADE v obliki disperzibilnih tablet (glejte poglavje 5.1).

Preglednica 1 Priporočeni odmerki pri preobremenitvi z železom zaradi transfuzij

	zrnca	transfuzije	feritin v serumu
začetni odmerek	14 mg/kg/dan	po 20 enotah (približno 100 ml/kg) koncentriranih eritrocitov	ali >1.000 µg/l
druge možnosti začetnega odmerka	21 mg/kg/dan	>14 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov (približno >4 enote/mesec pri odraslem)	
	7 mg/kg/dan	<7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov (približno <2 enoti/mesec pri odraslem)	
za bolnike, ki so dobro urejeni z deferoksaminom	ena tretjina vrednosti odmerka deferoksamina		
spremljanje			enkrat na mesec
okvir ciljnih vrednosti			500-1.000 µg/l
koraki za prilagajanje (vsakih 3-6 mesecev)	zviševanje 3,5 - 7 mg/kg/dan do 28 mg/kg/dan		pri >2.500 µg/l
	zniževanje 3,5 - 7 mg/kg/dan pri bolnikih, ki prejemajo odmerke >21 mg/kg/dan - ko je dosežen cilj zdravljenja		pri ≤2.500 µg/l 500-1.000 µg/l
najvišji odmerek	28 mg/kg/dan		
razmislek o prekinitvi zdravljenja			pri <500 µg/l

Začetni odmerek

Priporočeni začetni dnevni odmerek zdravila EXJADE v obliki zrnca je 14 mg/kg telesne mase.

Začetni dnevni odmerek zdravila EXJADE v obliki zrnca 21 mg/kg je lahko primeren za bolnike, pri katerih je treba znižati zvišano raven železa v organizmu in pri tem prejemajo več kot 14 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov (približno >4 enote/mesec pri odraslem).

Začetni dnevni odmerek zdravila EXJADE v obliki zrnca 7 mg/kg je lahko primeren za bolnike, pri katerih ni treba znižati ravni železa v organizmu in prejemajo manj kot 7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov (približno <2 enoti/mesec pri odraslem). Bolnikov odziv je treba spremljati in v primerih, ko ne pride do zadostne učinkovitosti, razmisliti o zvišanju odmerka (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki so ob zdravljenju z deferoksaminom že dobro urejeni, je lahko primeren začetni odmerek zdravila EXJADE v obliki zrnč številčno enak eni tretjini odmerka deferoksamina (npr. bolnik, ki prejema 40 mg/kg/dan deferoksamina 5 dni na teden (ali temu ekvivalenten odmerek), lahko preide na začetni dnevni odmerek 14 mg/kg/dan zdravila EXJADE v obliki zrnč). Če to pomeni dnevni odmerek, ki bi bil nižji od 14 mg/kg telesne mase, je treba spremljati bolnikov odziv in v primerih, ko ne pride do zadostne učinkovitosti, razmisliti o zvišanju odmerka (glejte poglavje 5.1).

Prilagajanje odmerka

Priporočeno je spremljanje vrednosti feritina v serumu vsak mesec in prilagajanje odmerka zdravila EXJADE v obliki zrnč po potrebi vsakih 3 do 6 mesecev glede na trend vrednosti feritina v serumu. Prilagajanje odmerka lahko poteka v korakih po 3,5 do 7 mg/kg, prirediti jih je potrebno odzivu in ciljem zdravljenja posameznega bolnika (vzdrževanje ali zmanjševanje obremenitve z železom). Pri bolnikih, ki niso ustrezno urejeni ob zdravljenju z odmerkom 21 mg/kg (pri katerih na primer koncentracija feritina v serumu vztraja nad 2.500 µg/l in ne kaže trenda zniževanja s časom), je mogoče razmisliti o uporabi odmerkov do 28 mg/kg. Zaenkrat še ni na voljo veliko podatkov iz izvedenih kliničnih študij o dolgoročni učinkovitosti in varnosti zdravila EXJADE v obliki disperzibilnih tablet v odmerkih nad 30 mg/kg (264 bolnikov so spremljali povprečno 1 leto po postopnem zviševanju odmerka). Če je bolnik s hemosiderozo zelo slabo urejen ob zdravljenju z odmerki do 21 mg/kg (odmerek pri uporabi zdravila v zrnčih, ki je ekvivalenten odmerku 30 mg/kg pri uporabi disperzibilnih tablet), morda tudi z nadaljnjim zviševanjem odmerka (do največ 28 mg/kg) ne bo prišlo do zadovoljive urejenosti in bo treba pretehtati možnosti drugih načinov zdravljenja. Če bolnik pri zdravljenju z odmerki nad 21 mg/kg ni zadovoljivo urejen, ne sme vztrajati pri zdravljenju s takimi odmerki, ampak je treba, kadar je le mogoče, pretehtati možnosti drugih načinov zdravljenja. Odmerki nad 28 mg/kg niso priporočljivi, saj so na voljo le omejene izkušnje z odmerki nad to vrednostjo (glejte poglavje 5.1).

Ko bolniki, ki se zdravijo z odmerki nad 21 mg/kg, dosežejo urejenost (na primer koncentracijo feritina v serumu vztrajno ≤ 2.500 µg/l skupaj s trendom zniževanja s časom), je treba razmisliti o postopnem zniževanju odmerka v korakih po 3,5 do 7 mg/kg. Pri bolnikih, pri katerih je koncentracija feritina dosegla ciljno vrednost (običajno med 500 in 1.000 µg/l), je treba razmisliti o postopnem zniževanju odmerka v korakih po 3,5 do 7 mg/kg, da bi koncentracijo feritina v serumu lahko obdržali v okviru ciljnih vrednosti in čim bolj zmanjšali tveganje za prekomerno kelacijo. Če feritin v serumu večkrat pade pod 500 µg/l, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Sindromi talasemije, neodvisni od transfuzij

Terapijo s kelacijo železa je primerno uvesti samo v primeru dokazane preobremenitve z železom (pri koncentraciji železa v jetrih ≥ 5 mg Fe/g suhe teže oziroma pri koncentraciji feritina v serumu ves čas > 800 µg/l). Merjenje koncentracije železa v jetrih je metoda izbora pri določanju preobremenitve z železom in jo je treba uporabljati, če je le na razpolago. Pri vseh bolnikih je pri terapiji s kelacijo železa potrebna previdnost, da se čim bolj zmanjša tveganje za prekomerno kelacijo (glejte poglavje 4.4).

Zaradi drugačnega farmakokinetičnega profila je pri uporabi zdravila EXJADE v obliki zrnč potreben 30 % nižji od priporočenega odmerka za uporabo zdravila EXJADE v obliki disperzibilnih tablet (glejte poglavje 5.1).

Preglednica 2 Priporočeni odmerki pri sindromih talasemije, ki niso odvisni od transfuzij

	zrnca	koncentracija železa v jetrih*		feritin v serumu
začetni odmerek spremljanje	7 mg/kg/dan	≥ 5 mg Fe/g suhe teže	ali	> 800 $\mu\text{g/l}$
koraki za prilagajanje (vsakih 3-6 mesecev)	zviševanje 3,5 - 7 mg/kg/dan zniževanje 3,5 - 7 mg/kg/dan	≥ 7 mg Fe/g suhe teže	ali	> 2.000 $\mu\text{g/l}$
najvišji odmerek	14 mg/kg/dan pri odraslih bolnikih 7 mg/kg/dan pri pediatričnih bolnikih 7 mg/kg/dan pri odraslih in pediatričnih bolnikih	ni ocenjeno	in	≤ 2.000 $\mu\text{g/l}$
prekinitev zdravljenja		< 3 mg Fe/g suhe teže	ali	< 300 $\mu\text{g/l}$
ponovna uvedba		ni priporočena		

*merjenje koncentracije železa v jetrih je metoda izbora pri določanju preobremenitve z železom

Začetni odmerek

Pri bolnikih, ki imajo katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij, je priporočen začetni odmerek zdravila EXJADE v obliki zrnca 7 mg/kg telesne mase.

Prilagajanje odmerka

Za oceno bolnikovega odziva na zdravljenje in za zmanjšanje tveganja za prekomerno kelacijo je priporočeno vrednost feritina v serumu spremljati vsak mesec (glejte poglavje 4.4). Po vsakih 3 do 6 mesecih zdravljenja je treba razmisliti o zvišanju odmerka v korakih po 3,5 do 7 mg/kg, če je pri bolniku koncentracija železa v jetrih ≥ 7 mg Fe/g suhe teže oziroma ima koncentracijo feritina v serumu ves čas > 2.000 $\mu\text{g/l}$ in ta ne kaže trenda zniževanja, bolnik pa zdravilo dobro prenaša. Uporaba zdravila EXJADE v obliki zrnca v odmerkih nad 14 mg/kg ni priporočljiva, saj z odmerki, ki presegajo navedeno vrednost, ni nobenih izkušenj pri bolnikih, ki imajo katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij.

Tako pri odraslih kot pri pediatričnih bolnikih brez izmerjene koncentracije železa v jetrih in s koncentracijo feritina v serumu ≤ 2.000 $\mu\text{g/l}$ odmerek zdravila EXJADE v obliki zrnca ne sme preseči 7 mg/kg.

Bolnikom, ki ste jim odmerek zvišali na > 7 mg/kg, je priporočljivo odmerek znižati na 7 mg/kg ali manj, če se jim koncentracija železa v jetrih zniža pod 7 mg Fe/g suhe teže ali imajo koncentracijo feritina v serumu ≤ 2.000 $\mu\text{g/l}$.

Prekinitev zdravljenja

Ko bolnik doseže zadovoljivo raven železa v telesu (koncentracijo železa v jetrih < 3 mg Fe/g suhe teže ali koncentracijo feritina v serumu < 300 $\mu\text{g/l}$), je treba zdravljenje zaključiti. O ponovnem zdravljenju bolnikov, pri katerih pride znova do kopičenja železa zatem, ko so dosegli zadovoljivo raven železa v telesu, ni nobenih podatkov, zato ponovnega zdravljenja ne priporočamo.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (stari ≥ 65 let)

Priporočeno odmerjanje za starejše je enako zgoraj opisanemu. V kliničnih študijah je pri starejših bolnikih pogosteje prihajalo do neželenih učinkov kot pri mlajših bolnikih (zlasti do diareje). Starejše bolnike je treba bolj skrbno spremljati glede neželenih učinkov, zaradi katerih bi bilo morda treba prilagoditi odmerke.

Pediatrična populacija

Preobremenitev z železom zaradi transfuzij:

Priporočeno odmerjanje za pediatrične bolnike, ki so stari od 2 do 17 let in imajo preobremenitev z železom zaradi transfuzij, je enako kot za odrasle (glejte poglavje 4.2). Za oceno bolnikovega odziva na zdravljenje in za zmanjšanje tveganja za prekomerno kelacijo je priporočeno vrednost feritina v serumu spremljati vsak mesec (glejte poglavje 4.4). Pri izračunavanju odmerka je treba upoštevati razvojne spremembe telesne mase.

Pri otrocih s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij, starih med 2 in 5 let, je izpostavljenost zdravlilu nižja kot pri odraslih (glejte poglavje 5.2). Zato so pri tej starostni skupini lahko potrebni višji odmerki kot pri odraslih. Vendar pa naj bo začetni odmerek enak kot pri odraslih, sledi pa naj mu individualna titracija.

Sindromi talasemije, neodvisni od transfuzij:

Pri pediatričnih bolnikih s katerim od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij, odmerek zdravila EXJADE v obliki zrn ne sme preseči 7 mg/kg. Pri teh bolnikih je nujno natančno spremljati koncentracijo železa v jetrih in feritina v serumu, da ne pride do prekomerne kelacije (glejte poglavje 4.4.). Poleg merjenja feritina v serumu enkrat mesečno je treba koncentracijo železa v jetrih meriti vsake tri mesece, kadar je koncentracija feritina v serumu ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Otroci od rojstva do starosti 23 mesecev:

Varnost in učinkovitost zdravila EXJADE pri otrocih od rojstva do starosti 23 mesecev nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic uporaba zdravila EXJADE ni proučena in je kontraindicirana pri bolnikih z oceno očistka kreatinina < 60 ml/min (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Uporaba zdravila EXJADE ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C). Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B) je treba odmerek znatno znižati in nato postopno zviševati do meje 50 % priporočenega terapevtskega odmerka pri bolnikih z normalno jetrno funkcijo (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri uporabi zdravila EXJADE pri takih bolnikih je potrebna previdnost. Pri vseh bolnikih je treba jetrno funkcijo izmeriti pred zdravljenjem, v prvem mesecu zdravljenja vsaka 2 tedna, nato pa jo spremljati vsak mesec (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zrnca je treba odmerjati tako, da se celoten odmerek primeša mehki hrani, na primer jogurtu ali jabolčni kaši. Bolnik naj odmerek zaužije takoj in v celoti, tako pripravljene odmerke se ne sme shranjevati za kasnejšo uporabo.

Mehko hrano s primešanimi zrnici je treba vzeti skupaj s lahkim obrokom ali brez obroka enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kombinacija zdravljenja z drugimi kelatorji železa, saj varnost takih kombinacij ni bila ugotovljena (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z oceno očistka kreatinina <60 ml/min.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Delovanje ledvic

Deferasiroks je bil proučen samo pri bolnikih z izhodiščno koncentracijo kreatinina v serumu v okviru starostno ustreznih normalnih vrednosti.

V kliničnih študijah je pri približno 36 % bolnikov prišlo do zvišanja koncentracije kreatinina v serumu za >33 % na dveh ali več zaporednih obiskih, nekajkrat preko zgornje meje normalnih vrednosti. Ta zvišanja so bila odvisna od odmerka. Približno pri dveh tretjinah bolnikov z zvišanjem koncentracije kreatinina v serumu se je ta vrnila pod raven 33 % zvišanja brez prilagajanja odmerka. Pri preostali tretjini bolnikov se zvišanje koncentracije kreatinina v serumu ni vedno odzvalo na zniževanje odmerka ali prekinitve zdravljenja. V nekaterih primerih so po znižanju odmerka opazili samo stabilizacijo vrednosti kreatinina v serumu. Na podlagi uporabe deferasiroksa v obdobju trženja so poročali o primerih akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih v obdobju trženja se je slabšanje ledvične funkcije končalo z ledvično odpovedjo, zaradi katere je bilo potrebno začasno ali stalno dializno zdravljenje.

Vzroki zviševanja koncentracije kreatinina v serumu še niso pojasnjeni. Zato je treba posebej pozorno spremljati koncentracijo kreatinina v serumu pri tistih bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki zmanjšujejo delovanje ledvic, in pri tistih, ki prejemajo visoke odmerke deferasiroksa in/ali transfuzije z majhno intenzivnostjo (<7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov ali <2 enoti/mesec pri odraslem). Čeprav v kliničnih študijah zdravila EXJADE v obliki disperzibilnih tablet po postopnem zviševanju odmerkov nad 30 mg/kg niso opazili povečanega obsega ledvičnih neželenih dogodkov, pri uporabi zdravila v obliki zrn v odmerkih nad 21 mg/kg ni mogoče izključiti povečanega tveganja za ledvične neželene dogodke.

Pred uvedbo zdravljenja je priporočljivo dvakrat oceniti koncentracijo kreatinina v serumu.

Koncentracijo kreatinina v serumu, očistek kreatinina (ocenjen po Cockcroft-Gaultovi ali MDRD formuli pri odraslih in po Schwartzovi formuli pri otrocih) in/ali vrednost cistatina C v serumu **je treba najprej določiti pred začetkom zdravljenja, v prvem mesecu po uvedbi ali spremembi zdravljenja z zdravilom EXJADE (kar vključuje tudi prehod z uporabe ene formulacije zdravila na uporabo druge) jo je treba spremljati tedensko, kasneje pa enkrat mesečno.** Tveganje za zaplete je večje pri bolnikih s predhodno ledvično boleznijo in pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki zmanjšujejo delovanje ledvic. Pri bolnikih, pri katerih pride do diareje ali bruhanja, je treba poskrbeti za zadostno hidriranost organizma.

V obdobju trženja zdravila so poročali o pojavu metabolne acidoze med zdravljenjem z deferasiroksom. Večina teh bolnikov je imela okvaro ledvic, renalno tubulopatijo (Fanconijev sindrom), diarejo ali stanja, pri katerih je nastanek kislinsko-baznega neravnovesja znan zaplet. Pri navedenih skupinah bolnikov je potreben nadzor kislinsko-baznega ravnovesja v skladu s kliničnimi indikacijami. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi metabolna acidoza je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom EXJADE.

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks, zlasti pri otrocih, poročali o primerih hudih oblik renalne tubulopatije (kot je Fanconijev sindrom) in ledvične odpovedi v povezavi z motnjami zavesti v okviru hiperamoniemične encefalopatije. Pri bolnikih, pri katerih v času zdravljenja z zdravilom EXJADE pride do nepojasnjenih sprememb duševnega stanja, je priporočeno upoštevati možnost, da gre za hiperamoniemično encefalopatijo, in jim meriti koncentracijo amonijaka.

Preglednica 3 Prilagajanje odmerkov in prekinitev zdravljenja pri spremljanju delovanja ledvic

	kreatinin v serumu		očistek kreatinina
pred začetkom zdravljenja	dvakrat (2x)	in	enkrat (1x)
kontraindicirano			<60 ml/min
spremljanje			
- prvi mesec po začetku zdravljenja ali spremembi odmerka (tudi po prehodu z ene formulacije na drugo)	enkrat na teden	in	enkrat na teden
- kasneje	enkrat na mesec	in	enkrat na mesec
znižanje dnevnega odmerka za 7 mg/kg/dan (v obliki zrn), če je znižanje navedenih parametrov ledvične funkcije prisotno pri dveh zaporednih obiskih in ga ni mogoče pripisati drugim vzrokom			
odrasli bolniki	>33 % nad povprečjem vrednosti pred zdravljenjem	in	znižanje pod spodnjo mejo normale (<90 ml/min)
pediatrični bolniki	nad starostno ustrezno zgornjo mejo normale	in/ali	znižanje pod spodnjo mejo normale (<90 ml/min)
prekinitev zdravljenja po znižanju odmerka , če:			
odrasli in pediatrični bolniki	vrednost vztraja >33 % nad povprečjem vrednosti pred zdravljenjem	in/ali	znižanje pod spodnjo mejo normale (<90 ml/min)

Glede na klinično stanje posameznika se lahko zdravljenje ponovno uvede.

O znižanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja velja razmisliti tudi v primeru patoloških vrednosti označevalcev tubulne funkcije in/ali če je to klinično indicirano:

- pri proteinuriji (preiskavo je treba izvesti pred začetkom zdravljenja, nato pa enkrat na mesec),
- v primeru glikozurije pri tistih, ki nimajo sladkorne bolezni, in v primeru nizkih koncentracij kalija, fosfatov, magnezija ali uratov v serumu, fosfaturije in aminoacidurije (s spremljanjem po potrebi).

O renalni tubulopatiji so poročali večinoma pri otrocih in mladostnikih, ki so imeli beta talasemijo in so prejeli zdravilo EXJADE.

Bolnika je treba napotiti k nefrologu in pretehtati možnost nadaljnjih specialističnih preiskav (kot je ledvična biopsija), če kljub znižanju odmerka in prekinitvi zdravljenja pride do naslednjega:

- koncentracija kreatinina v serumu ostane pomembno zvišana in
- vztraja tudi patološka vrednost katerega od drugih označevalcev tubulne funkcije (npr. proteinurija, Fanconijev sindrom).

Delovanje jeter

Pri bolnikih, zdravljenih z deferasiroksom, so opazili zvišanje vrednosti testov jetrne funkcije. V obdobju trženja so poročali o primerih odpovedi jeter, od katerih se jih je nekaj končalo s smrtjo. Pri bolnikih, ki prejemajo deferasiroks, zlasti pri otrocih, lahko pride do hudih oblik odpovedi jeter v povezavi z motnjami zavesti v okviru hiperamoniemične encefalopatije. Pri bolnikih, pri katerih v času zdravljenja z zdravilom Exjade pride do nepojasnjenih sprememb duševnega stanja, je priporočeno upoštevati možnost, da gre za hiperamoniemično encefalopatijo, in jim meriti koncentracijo amonijaka. Pri bolnikih s težavami, ki povzročajo izgubo tekočine (kot sta diareja in bruhanje), zlasti pri otrocih z akutno boleznijo, je treba poskrbeti za zadostno hidriranost organizma. V večini poročil o odpovedi jeter je šlo za bolnike s pomembnimi sočasnimi boleznimi, ki so vključevale katero od že prej prisotnih kroničnih bolezni jeter (med drugim cirozo in hepatitis C) in večorgansko odpoved. Pri tem ni mogoče izključiti možnosti, da bi imel deferasiroks lahko vlogo dejavnika, ki dodatno prispeva k takemu stanju ali ga poslabša (glejte poglavje 4.8).

Transaminaze v serumu, bilirubin in alkalno fosfatazo je priporočljivo pregledovati pred začetkom zdravljenja, nato pa v prvem mesecu vsaka 2 tedna, kasneje pa enkrat mesečno. V primeru persistentnega in progresivnega zvišanja koncentracij transaminaz v serumu, ki ga ni mogoče pripisati drugim vzrokom, je treba zdravljenje z zdravilom EXJADE prekiniti. Po razjasnitvi vzroka za nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije ali po vrnitvi na normalne vrednosti je mogoče pretehtati previdno ponovno uvedbo zdravljenja z nižjim odmerkom in kasnejšim postopnim zviševanjem odmerka.

Uporaba zdravila EXJADE ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) (glejte poglavje 5.2).

Preglednica 4 Povzetek varnostnih priporočil za spremljanje bolnika

Preiskava	Pogostnost
kreatinin v serumu	dvakrat pred začetkom zdravljenja; prvi mesec zdravljenja ali po spremembi odmerka (tudi po prehodu z ene formulacije na drugo) enkrat na teden, nato enkrat na mesec
očistek kreatinina in/ali cistatin C v serumu	pred začetkom zdravljenja; prvi mesec zdravljenja ali po spremembi odmerka (tudi po prehodu z ene formulacije na drugo) enkrat na teden; nato enkrat na mesec
proteinurija	pred začetkom zdravljenja; nato enkrat na mesec
drugi kazalci ledvične tubulne funkcije (kot so glukozurija pri bolnikih, ki nimajo sladkorne bolezni, nizke vrednosti kalija, fosfatov, magnezija ali uratov v serumu, fosfaturija, aminoacidurija)	po potrebi
aminotransferaze v serumu, bilirubin, alkalna fosfataza	pred začetkom zdravljenja; prvi mesec zdravljenja vsaka 2 tedna; nato enkrat na mesec
pregled sluha in vida	pred zdravljenjem, nato enkrat na leto
telesna masa, telesna višina in spolni razvoj	pred začetkom zdravljenja, enkrat na leto pri pediatričnih bolnikih

Pri bolnikih z nižjo pričakovano življenjsko dobo (kot je na primer pri mielodisplastičnih sindromih z visokim tveganjem) je lahko korist, ki jo prinaša zdravilo EXJADE, omejena in ne dosega vedno ravni tveganja, zlasti kadar bi se zaradi drugih sočasno prisotnih bolezni lahko povečalo tveganje za neželene dogodke. Iz tega razloga pri navedenih bolnikih zdravljenje z zdravilom EXJADE ni priporočeno.

Pri starejših bolnikih je potrebna previdnost zaradi pogostejših neželenih učinkov (zlasti zaradi diareje).

Podatki pri otrocih s talasemijo, neodvisno od transfuzij, so zelo omejeni (glejte poglavje 5.1). Posledično je treba zdravljenje z zdravilom EXJADE skrbno spremljati z namenom odkrivanja neželenih učinkov in slediti obremenitvi z železom pri pediatrični populaciji. Poleg tega se mora zdravnik pred začetkom zdravljenja otrok s težko preobremenitvijo z železom z zdravilom EXJADE zavedati, da posledice pri dolgotrajnem zdravljenju teh bolnikov trenutno niso znane.

Gastrointestinalne bolezni

Pri bolnikih, ki so jemali deferasiroks, vključno z otroci in mladostniki, so opisovali ulceracije in krvavitve v zgornjem delu gastrointestinalnega trakta. Pri nekaterih bolnikih so opazili številne ulkuse (glejte poglavje 4.8). Poročali so o ulkusih, pri katerih se je kot zaplet pojavila perforacija prebavil. Obstajajo tudi poročila o gastrointestinalnih krvavitvah, ki so se končale s smrtjo, zlasti pri starejših bolnikih s hematološko maligno boleznijo in/ali z znižano koncentracijo trombocitov. Zdravniki in bolniki morajo biti ves čas zdravljenja z zdravilom EXJADE pozorni na znake in simptome ulceracij in krvavitev gastrointestinalnega trakta. V primeru gastrointestinalne ulceracije ali krvavitve je treba zdravljenje z zdravilom EXJADE prekiniti in nemudoma začeti z dodatnimi pregledi in zdravljenjem. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo EXJADE v kombinaciji z učinkovinami, za katere je znano, da lahko povzročajo ulkuse, kot so nesteroidna protivnetna zdravila, kortikosteroidi ali peroralni difosfonati, pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulate, in pri bolnikih s koncentracijo trombocitov, ki je nižja od $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (glejte poglavje 4.5).

Kožne bolezni

Med zdravljenjem z zdravilom EXJADE se lahko pojavijo kožni izpuščaji. Izpuščaji večinoma spontano izzvenijo. Če je treba zdravljenje prekiniti, je po izginotju izpuščaja mogoče ponovno uvesti zdravljenje z nižjim odmerkom in kasnejšim postopnim zviševanjem odmerka. V hudih primerih je mogoče ponovno uvesti zdravljenje v kombinaciji s kratkotrajno uporabo peroralnih steroidov. Poročali so hudih kožnih neželenih reakcijah (SCAR - severe cutaneous adverse reactions), med drugim o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), toksični epidermalni nekrolizi (TEN) in reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), ki so lahko življenjsko nevarni oziroma smrtni. V primeru suma na katerokoli hudo kožno reakcijo je treba zdravilo EXJADE bolniku takoj ukiniti, ponovno pa se mu ga ne sme več predpisati. Ob predpisovanju zdravila je treba bolnike opozoriti na znake in simptome hudih kožnih reakcij in jih skrbno spremljati.

Preobčutljivostne reakcije

Poročali so o primerih resnih preobčutljivostnih reakcij (kot sta anafilaksija in angioedem) pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks. V večini primerov je reakcija nastopila v prvem mesecu zdravljenja (glejte poglavje 4.8). V primeru takih reakcij je treba zdravljenje z zdravilom EXJADE prekiniti in ustrezno strokovno ukrepati. Pri bolnikih, pri katerih se je pojavila preobčutljivostna reakcija, se deferasiroksa ne sme ponovno uvesti zaradi tveganja za nastanek anafilaktičnega šoka (glejte poglavje 4.3).

Vid in sluh

Poročali so o motnjah sluha (slabši sluh) in vida (motnjava leče) (glejte poglavje 4.8). Testiranje sluha in vida (vključno s fundoskopijo) je priporočljivo pred začetkom zdravljenja in nato v rednih intervalih (vsakih 12 mesecev). Ob odkritju motenj med zdravljenjem je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka ali o prekinitvi zdravljenja.

Bolezni krvi

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks, poročali o levkopeniji, trombocitopeniji ali pancitopeniji (oziroma o poslabšanju navedenih citopenij) in o poslabšanju anemije. Pri večini teh bolnikov so bile že prej prisotne hematološke bolezni, ki so pogosto povezane z depresijo kostnega mozga, vendar ni mogoče izključiti možnosti, da zdravilo EXJADE prispeva k nastopu citopenije ali jo poslabša. Pri bolnikih, pri katerih pride do nepojasnjene citopenije, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Drugo

Priporočeno je mesečno spremljanje vrednosti feritina v serumu zaradi presoje bolnikovega odziva na zdravljenje in za preprečevanje prekomerne kelacije (glejte poglavje 4.2). Znižanje odmerka oziroma natančnejše spremljanje ledvične in jetrne funkcije ter vrednosti feritina v serumu je priporočeno v obdobjih zdravljenja z visokimi odmerki in takrat, ko so vrednosti feritina v serumu blizu okvira ciljnih vrednosti. Če vrednosti feritina v serumu večkrat padejo pod $500 \mu\text{g/l}$ (če gre za preobremenitev z železom zaradi transfuzij) oziroma pod $300 \mu\text{g/l}$ (pri sindromih talasemije, neodvisnih od transfuzij), je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Izvide meritev vrednosti kreatinina, feritina in transaminaz v serumu je treba beležiti in redno ocenjevati njihove trende.

V dveh kliničnih študijah rast in spolno dozorevanje pediatričnih bolnikov, zdravljenih z deferasiroksom do 5 let, nista bila motena (glejte poglavje 4.8). Vendar pa je pri pediatričnih bolnikih s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij kot splošni previdnostni ukrep treba izmeriti telesno maso in telesno višino ter oceniti spolno dozorevanje pred začetkom zdravljenja in jih nato spremljati v rednih intervalih (vsakih 12 mesecev).

Motnje delovanja srca so znan zaplet pri hudi preobremenitvi z železom. Pri bolnikih s hudo preobremenitvijo z železom je treba med dolgotrajnim zdravljenjem z zdravilom EXJADE spremljati delovanje srca.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečico, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Varnost uporabe deferasiroksa v kombinaciji z drugimi kelatorji železa ni bila ugotovljena. Zato se ga ne sme uporabljati v kombinaciji z drugimi kelatorji železa (glejte poglavje 4.3).

Medsebojno delovanje s hrano

Pri odmerjanju zdravila EXJADE v obliki zrn skupaj s hrano ni prišlo do klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki deferasiroksa. Čeprav obrok z visoko vsebnostjo maščob ni bistveno vplival na farmakokinetiko deferasiroksa (prišlo je do povečanja AUC za 18-19 % zaradi povečanega obsega absorpcije, C_{max} se ni spremenila), je priporočeno deferasiroks v obliki zrn jemati bodisi skupaj z lahkim obrokom ali brez obroka (glejte poglavje 5.2).

Zdravila, ki lahko zmanjšajo sistemsko izpostavljenost zdravilu EXJADE

Presnova deferasiroksa je odvisna od encimov UGT. V študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba deferasiroksa (v enkratnem odmerku 30 mg/kg v obliki disperzibilnih tablet) in močnega induktorja UGT rifampicina (v ponavljajočih se odmerkih po 600 mg/dan) povzročila zmanjšano izpostavljenost deferasiroksu za 44 % (90% IZ: 37 % - 51 %). Zato lahko sočasna uporaba zdravila EXJADE z močnimi induktorji UGT (kot so rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir) zmanjša učinkovitost zdravila EXJADE. V obdobju jemanja te kombinacije zdravil in še po njem je treba spremljati bolnikove vrednosti feritina v serumu in po potrebi prilagajati odmere zdravila EXJADE.

V mehanistični študiji za določanje stopnje enterohepatičnega kroženja je holestiramin pomembno znižal izpostavljenost deferasiroksu (glejte poglavje 5.2).

Medsebojno delovanje z midazolamom in drugimi zdravili, katerih presnova poteka s CYP3A4

V študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasen vnos deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet in midazolama (predstavnik substratov CYP3A4) povzročil zmanjšano izpostavljenost midazolamu za 17 % (90% IZ: 8 %-26 %). V klinični praksi je ta učinek lahko bolj izrazit. Zato je zaradi možnosti zmanjšane delovanja zdravil potrebna previdnost pri kombiniranju deferasiroksa s snovmi, katerih presnova poteka s CYP3A4 (na primer s ciklosporinom, s simvastatinom, s hormonskimi kontraceptivi, z bepridilom in z ergotaminom).

Medsebojno delovanje z repaglinidom in drugimi zdravili, katerih presnova poteka s CYP2C8

V študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba deferasiroksa kot zmernega zaviralca CYP2C8 (v odmerku 30 mg/kg dnevno v obliki disperzibilnih tablet) in repaglinida, substrata CYP2C8, danega v enkratnem odmerku 0,5 mg, povečala AUC repaglinida za približno 2,3-krat (90% IZ: [2,03-2,63]) in zvišala njegovo C_{max} za približno 1,6-krat (90% IZ [1,42-1,84]). Ker medsebojnega delovanja pri odmerkih repaglinida nad 0,5 mg niso ugotovili, se je treba sočasni uporabi deferasiroksa in repaglinida izogibati. Če je uporaba kombinacije teh dveh zdravil nujna, je treba bolnika skrbno klinično spremljati in mu meriti koncentracijo glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4). Interakcij med deferasiroksom in drugimi substrati CYP2C8, kot je paklitaksel, ni mogoče izključiti.

Medsebojno delovanje s teofilinom in drugimi zdravili, katerih presnova poteka s CYP1A2

V študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba deferasiroksa kot zaviralca CYP1A2 (v ponavljajočih se odmerkih po 30 mg/kg/dan v obliki disperzibilnih tablet) in substrata CYP1A2 teofilina (v enkratnem odmerku 120 mg) povečala AUC teofilina za 84 % (90-odstotni IZ: 73 % do 95 %). Uporaba enkratnega odmerka ni vplivala na najvišjo koncentracijo C_{max} , pri kroničnem odmerjanju pa je mogoče pričakovati zviševanje najvišje koncentracije C_{max} teofilina. Iz tega razloga sočasna uporaba deferasiroksa in teofilina ni priporočena. Če se deferasiroks in teofilin uporabljata sočasno, je treba razmisliti o spremljanju koncentracije teofilina in znižanju odmerka teofilina. Interakcije med deferasiroksom in drugimi substrati CYP1A2 ni mogoče izključiti. Za učinkovine, ki se pretežno presnavljajo s CYP1A2 in imajo ozek terapevtski indeks, (na primer klozapin in tizanidin) veljajo enaka priporočila kot za teofilin.

Drugi podatki

Sočasna uporaba deferasiroksa in antacidov, ki vsebujejo aluminij, ni bila uradno proučena. Čeprav ima deferasiroks manjšo afiniteto do aluminija kot do železa, ni priporočljivo jemati zrn z deferasiroksom sočasno z antacidi, ki vsebujejo aluminij.

Sočasna uporaba deferasiroksa z učinkovinami, za katere je znano, da lahko povzročajo ulkuse, na primer z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (vključno z visokimi odmerki acetilsalicilne kisline), s kortikosteroidi ali s peroralnimi difosfonati, lahko poveča tveganje za gastrointestinalno toksičnost (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba deferasiroksa z antikoagulantmi lahko tudi poveča tveganje za gastrointestinalne krvavitve. V primerih uporabe deferasiroksa v kombinaciji z navedenimi učinkovinami je treba bolnike natančno klinično pregledovati.

Sočasna uporaba deferasiroksa z busulfanom je povečala izpostavljenost busulfanu (AUC), vendar ostaja mehanizem te interakcije nejasen. Če je mogoče, je treba izvesti oceno farmakokinetičnih parametrov (AUC, očistka) poskusnega odmerka busulfana za osnovo prilagajanja odmerka.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za deferasiroks ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih so pokazale določen vpliv na sposobnost razmnoževanja ob odmerkih, ki so bili toksični za mater (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Iz varnostnih razlogov je priporočljivo, da se zdravila EXJADE med nosečnostjo ne uporablja, razen če je to nujno potrebno.

Zdravilo EXJADE lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.5). Priporočeno je, da ženske v rodni dobi v času uporabe zdravila EXJADE uporabljajo dodatne ali druge nehormonske metode kontracepcije.

Dojenje

V študijah na živalih se je pokazalo, da se deferasiroks hitro in v veliki meri izloča v materino mleko. Učinka na mladiče niso opazili. Ni znano, ali se deferasiroks izloča v človeško mleko. Dojenje v času jemanja zdravila EXJADE ni priporočljivo.

Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost pri človeku ni na voljo. Na živalih niso ugotovili nobenih neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo EXJADE ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki, pri katerih pride do redkega neželenega učinka omotičnosti, morajo biti pri vožnji in upravljanju s stroji previdni (glejte 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Najpogostejši učinki, zabeleženi med kroničnim zdravljenjem v izvedenih kliničnih študijah z disperzibilnimi tabletami z deferasiroksom pri odraslih in pediatričnih bolnikih, vključujejo gastrointestinalne motnje (predvsem navzeo, bruhanje, diarejo ali bolečino v trebuhu) in kožni izpuščaj. O diareji poročajo pogosteje pri pediatričnih bolnikih starih od 2 do 5 let in pri starejših. Ti učinki so odvisni od odmerka, večinoma so blagi do zmerni, v glavnem prehodnega značaja in večinoma izzvenijo tudi ob nadaljevanju zdravljenja.

V kliničnih študijah je pri približno 36 % bolnikov prišlo do od odmerka odvisnega zvišanja koncentracije kreatinina v serumu, čeprav je ta večinoma ostala v mejah normalnih vrednosti. V prvem letu zdravljenja so tako pri pediatričnih kot pri odraslih bolnikih z beta talasemijo in s preobremenitvijo z železom opažali zmanjšanje povprečne vrednosti očistka kreatinina, vendar se po podatkih te vrednosti v nadaljnjih letih zdravljenja ne zmanjšujejo več. Poročali so o zvišanju vrednosti jetrnih aminotransferaz. Za spremljanje varnosti je priporočeno pripraviti raspored določanja ledvičnih in jetrnih parametrov. Občasno pride do težav s sluhom (slabšanje sluha) in vidom (motnjave leče), zato so priporočeni vsakoletni pregledi (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi zdravila EXJADE so poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah (SCAR), med drugim o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), toksični epidermalni nekrolizi (TEN) in reakcijah na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki so spodaj razvrščeni po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 5

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
neznana	pancitopenija ¹ , trombocitopenija ¹ , poslabšanje anemije ¹ ,
pogostnost:	nevtropenija ¹
Bolezni imunskega sistema	
neznana	preobčutljivostne reakcije (med drugim anafilaktične reakcije in
pogostnost:	angioedem) ¹
Presnovne in prehranske motnje	
neznana	metabolična acidoza ¹
pogostnost:	
Psihiatrične motnje	
občasni:	tesnoba, motnje spanja
Bolezni živčevja	
pogosti:	glavobol
občasni:	omotičnost
Očesne bolezni	
občasni:	katarakta, makulopatija
redki:	optični nevritis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni:	gluhost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni:	bolečina v grlu
Bolezni prebavil	
pogosti:	diareja, zaprtost, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, napenjanje v trebuhu, dispepsija
občasni:	gastrointestinalne krvavitve, želodčni ulkus (vključno s številnimi ulkusi), ulkus dvanajstnika, vnetje želodčne sluznice
redki:	vnetje požiralnika
neznana	perforacija prebavil ¹ , akutni pankreatitis ¹
pogostnost:	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogosti:	zvišane vrednosti transaminaz
občasni:	hepatitis, žolčni kamni
neznana	odpoved jeter ^{1,2}
pogostnost:	
Bolezni kože in podkožja	
pogosti:	izpuščaj, srbenje
občasni:	motnje pigmentacije
redki:	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
neznana	Stevens-Johnsonov sindrom ¹ , preobčutljivostni vaskulitis ¹ ,
pogostnost:	urtikarija ¹ , multiformni eritem ¹ , alopecija ¹ , toksična epidermalna nekroliza (TEN) ¹
Bolezni sečil	
zelo pogosti:	zvišana koncentracija kreatinina v krvi
pogosti:	proteinurija
občasni:	bolezen ledvičnih tubulov ² (pridobljeni Fanconijev sindrom), glikozurija
neznana	akutna ledvična odpoved ^{1,2} , tubulointersticijski nefritis ¹ , ledvični kamni ¹ , renalna tubularna nekroza ¹
pogostnost:	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni:	zvišana telesna temperatura, otekanje, utrujenost

¹ neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja. Izhajajo iz spontanih poročil, pri katerih ni vedno mogoče zanesljivo določiti pogostnosti ali vzročne povezave z izpostavljenostjo zdravilu.

² Poročali so o hudih oblikah v povezavi z motnjami zavesti v okviru hiperamoniemične encefalopatije.

Opis izbranih neželenih učinkov

O žolčnih kamnih in z njimi povezanimi boleznimi žolčnika in žolčevodov so poročali pri približno 2 % bolnikov. Pri 2 % bolnikov so opisovali neželene učinke zdravila v obliki zvišanja vrednosti jetrnih transaminaz. Zvišanja vrednosti transaminaz, ki so bila večja od 10-kratne zgornje meje normalne vrednosti in so kazala na hepatitis, so bila občasna (0,3 %). V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so se zdravili z deferasirom, poročali o odpovedi jeter, ki se je včasih končala s smrtjo (glejte poglavje 4.4). V obdobju trženja zdravila so poročali o pojavu metabolne acidoze. Večina teh bolnikov je imela okvaro ledvic, renalno tubulopatijo (Fanconijev sindrom), diarejo ali stanja, pri katerih je nastanek kislinsko-baznega neravnovesja znan zaplet (glejte poglavje 4.4). Opažali so tudi primere hudega akutnega pankreatitisa brez dokumentiranih predhodnih boleznih žolčevodov. Kot pri drugih vrstah zdravljenja s kelatorji železa, so tudi pri bolnikih, zdravljenih z deferasirom, občasno opazili izgubo sluha za visoke frekvence in motnjava leče (zgodnje katarakte) (glejte poglavje 4.4).

Očistek kreatinina pri preobremenitvi z železom zaradi transfuzij krvi

V retrospektivni metaanalizi podatkov 2.102 odraslih in pediatričnih bolnikov z beta talasemijo in s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij krvi, ki so jih zdravili z deferasirom v obliki disperzibilnih tablet v okviru dveh randomiziranih kliničnih študij in štirih odprtih študij s trajanjem zdravljenja do pet let, so v prvem letu zdravljenja pri odraslih bolnikih opazili znižanje povprečne vrednosti očistka kreatinina za 13,2 % (95 % IZ: -14,4 % do -12,1 %; n=935), pri pediatričnih bolnikih pa za 9,9 % (95 % IZ: -11,1 % do -8,6 %; n=1.142). Pri 250 bolnikih, ki so jih spremljali do pet let, v naslednjih letih niso opazili nadaljnjega zniževanja povprečne vrednosti očistka kreatinina.

Klinične študije pri bolnikih s sindromi talasemije, neodvisnimi od transfuzij

V enoletni študiji pri bolnikih, ki imajo preobremenitev z železom in katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij, (prejemali so disperzibilne tablete v odmerku 10 mg/kg/dan) so bili najbolj pogosti s študijskim zdravilom povezani neželeni dogodki naslednji: diareja (9,1 %), izpuščaj (9,1 %) in navzea (7,3 %). O nenormalni koncentraciji kreatinina v serumu so poročali pri 5,5 % bolnikov, o nenormalni vrednosti očistka kreatinina pa pri 1,8 % bolnikov. O zvišanih vrednostih jetrnih aminotransferaz, ki so presegale 2-kratnik izhodiščne vrednosti in 5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, so poročali pri 1,8 % bolnikov.

Pediatrična populacija

V dveh kliničnih študijah rast in spolno dozorevanje pediatričnih bolnikov, zdravljenih z deferasirom do 5 let, nista bila motena (glejte poglavje 4.4).

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 5 let, so pogosteje poročali o diareji kot pri starejših bolnikih.

O renalni tubulopatiji so poročali večinoma pri otrocih in mladostnikih, ki so deferasirom prejemali zaradi beta talasemije. Po poročilih iz obdobja trženja zdravila je do primerov metabolne acidoze v velikem deležu prišlo pri otrocih v sklopu Fanconijevega sindroma.

Poročali so o akutnem pankreatitisu, zlasti pri otrocih in mladostnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zgodnji znaki akutnega prevelikega odmerjanja so učinki na prebavila, kot so bolečine v trebuhu, diareja, navzea in bruhanje. Poročali so o motenem delovanju jeter in ledvic, vključno s primeri zvišanih vrednosti jetrnih encimov in kreatinina, ki so se normalizirale po prekinitvi zdravljenja. Pomotoma apliciran enkratni odmerek 90 mg/kg je povzročil Fanconijev sindrom, ki pa je po zdravljenju izzvenel.

Za deferasiroks ni specifičnega antidota. Za zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja so lahko indicirani običajni ukrepi, pa tudi simptomatsko zdravljenje, če je medicinsko upravičeno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kelatorji železa, oznaka ATC: V03AC03

Mehanizem delovanja

Deferasiroks je peroralno aktiven kelator, ki je visoko selektiven za trovalentno železo (III). Je trovalenten ligand, ki veže železo z visoko afiniteto v razmerju 2:1. Deferasiroks pospešuje izločanje železa iz organizma, prvenstveno z blatom. Deferasiroks ima nizko afiniteto do cinka in bakra in ne povzroča trajno nizkih serumskih koncentracij teh kovin.

Farmakodinamični učinki

V presnovni študiji ravnovesja železa je pri odraslih bolnikih s talasemijo in preobremenitvijo z železom deferasiroks v dnevnom odmerku 10, 20 in 40 mg/kg (v obliki disperzibilnih tablet) povzročil povprečno neto ekskrecijo 0,119, 0,329 oziroma 0,445 mg Fe/kg telesne mase/dan.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije za vrednotenje učinkovitosti so bile izvedene z zdravilom EXJADE v obliki disperzibilnih tablet (v spodnjem besedilu je zanj uporabljen izraz deferasiroks). V primerjavi z uporabo deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet je odmerek deferasiroksa v obliki zrnc za 34 % nižji od odmerka deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet in zaokrožen na najbližjo jakost cele tablete (glejte poglavje 5.2).

Deferasiroks so raziskovali pri 411 odraslih (starih 16 let ali več) in 292 pediatričnih bolnikih (starih od 2 do 16 let) s kronično preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij krvi. Od pediatričnih bolnikov jih je bilo 52 starih od 2 do 5 let. Osnovne bolezni, zaradi katerih so bile potrebne transfuzije, so vključevale beta talasemijo, srpastocelično anemijo in druge prirojene in pridobljene anemije (mielodisplastični sindrom [MDS], Diamond-Blackfan sindrom, aplastično anemijo in druge zelo redke anemije).

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih z beta talasemijo in s pogostimi transfuzijami je vsakodnevno zdravljenje z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet z odmerki 20 in 30 mg/kg v obdobju enega leta povzročilo zmanjšanje kazalcev celotnega železa v organizmu: koncentracija železa v jetrih se je znižala v povprečju za približno 0,4 oziroma 8,9 mg Fe/g jeter (suhe teže bioptičnega materiala (suhe teže)), vrednost feritina v serumu pa se je v povprečju znižala za približno 36 oziroma 926 µg/l. Pri enakih odmerkih je bilo razmerje med izločanjem in privzemom železa 1,02 (kar kaže na neto ravnovesje železa) oziroma 1,67 (kar kaže na neto odstranjevanje železa). Deferasiroks je povzročil podobne odzive tudi pri bolnikih z drugimi anemijami in s preobremenitvijo z železom. Dnevni odmerek 10 mg/kg (v obliki disperzibilnih tablet) v obdobju enega leta je lahko vzdrževal koncentraciji železa v jetrih in feritina v serumu ter vzpostavil neto ravnovesje železa pri bolnikih, ki so poredko prejeli transfuzije ali so prejeli izmenjalne transfuzije. Vrednost feritina v serumu, ki so jo spremljali mesečno, je odražala spremembe v koncentraciji železa v jetrih, kar nakazuje, da se lahko trende vrednosti feritina v serumu uporabi za spremljanje odziva na zdravljenje. Omejeni klinični podatki (29 bolnikov z normalnim delovanjem srca ob izhodišču), pridobljeni z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI), kažejo, da zdravljenje z deferasiroksom v odmerku 10-30 mg/kg/dan (v obliki disperzibilnih tablet) v obdobju 1 leta lahko zniža tudi koncentracije železa v srcu (v povprečju se je MRI T2* podaljšal z 18,3 na 23,0 milisekunde).

Osnovna analiza podatkov ključne primerjalne študije s 586 bolniki z beta talasemijo in s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij ni dokazala neinferiornosti deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet v primerjavi z deferoksaminom v analizi celotne populacije bolnikov. Naknadna analiza te študije pa je pokazala, da so bili kriteriji za neinferiornost doseženi pri podskupini bolnikov, pri katerih je bila koncentracija železa v jetrih ≥ 7 mg Fe/g suhe teže, zdravljeni pa so bili bodisi z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet (20 in 30 mg/kg) ali deferoksaminom (35 do ≥ 50 mg/kg). Pri bolnikih s koncentracijo železa v jetrih < 7 mg Fe/g suhe teže, zdravljenih bodisi z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet (5 in 10 mg/kg) ali deferoksaminom (20 do 35 mg/kg) pa neinferiornost ni bila ugotovljena zaradi neuravnoteženega odmerjanja obeh kelatorjev. Do te neuravnoteženosti je prišlo zato, ker so bolnikom, ki so že pred študijo jemali deferoksamin, dovolili obdržati enak odmerek v študiji, čeprav je bil višji kot ga je sicer določal protokol. V to ključno študijo je bilo vključenih 56 bolnikov mlajših od 6 let, od teh jih je 28 prejelo deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet.

Na osnovi predkliničnih in kliničnih študij je postalo razvidno, da je deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet lahko prav tako učinkovit kot deferoksamin, če se ga uporablja v razmerju odmerkov 2:1 (to je odmerek deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet, ki je številčno enak polovici odmerka deferoksamina). Za odmerjanje deferasiroksa v obliki zrn je mogoče uporabiti razmerje odmerkov 3:1 (to je odmerek deferasiroksa v obliki zrn, ki je številčno enak eni tretjini odmerka deferoksamina). Vendar pa tega priporočila za odmerjanje niso prospektivno ocenili v kliničnih študijah.

Poleg tega je pri bolnikih s koncentracijo železa v jetrih ≥ 7 mg Fe/g suhe teže in z različnimi redkimi vrstami anemije ali s srpastocelično anemijo deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet v odmerkih do 20 in 30 mg/kg povzročil primerljivo znižanje koncentracije železa v jetrih in feritina v serumu v primerjavi z bolniki z beta talasemijo.

Pri 225 bolnikih z mielodisplastičnim sindromom (z majhnim/srednjim-1 tveganjem, *Low/Int-1 risk*) in preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij so izvedli s placebom kontrolirano randomizirano študijo. Rezultati te študije kažejo, da deferasiroks pozitivno vpliva na preživetje brez dogodkov (*event-free survival*, EFS, sestavljen cilj opazovanja, ki ga določajo s srcem ali jetri povezani dogodki, ki niso smrtni) in na vrednosti feritina v serumu. Varnostni profil je bil podoben kot v prejšnjih študijah odraslih bolnikov z mielodisplastičnim sindromom.

V 5-letni opazovalni študiji, v kateri je deferasiroks prejelo 267 otrok, ki so bili ob vključitvi stari od 2 do manj kot 6 let in so imeli transfuzijsko hemosiderozo, ni bilo klinično pomembnih razlik v profilih varnosti in prenašanja zdravila Exjade med pediatričnimi bolniki v starosti od 2 do manj kot 6 let in celotno populacijo odraslih ter starejših pediatričnih bolnikov. To vključuje tudi podobno pogostnost zvišanj vrednosti kreatinina v serumu za >33 % in preko zgornje meje normalnih vrednosti na dveh ali več zaporednih obiskih (3,1 %) in podobno pogostnost zvišanja vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) na več kot 5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (4,3 %). O enkratnem zvišanju vrednosti alanin aminotransferaze so poročali pri 20,0 %, o enkratnem zvišanju vrednosti aspartat aminotransferaze pa pri 8,3 % od 145 bolnikov, ki so v celoti zaključili študijo.

V študiji za oceno varnosti uporabe deferoksamina v obliki filmsko obloženih tablet in disperzibilnih tablet so 173 odraslih in pediatričnih bolnikov s talasemijo, odvisno od transfuzij, ali z mielodisplastičnim sindromom zdravili 24 tednov. Pri uporabi filmsko obloženih tablet in disperzibilnih tablet so opazili primerljiv varnostni profil.

Pri 224 pediatričnih bolnikih starih od 2 do manj kot 18 let, ki so imeli od transfuzije odvisno anemijo in preobremenitev z železom, so izvedli odprto 1:1 randomizirano študijo za oceno compliance (upoštevanja priporočenega odmerjanja), učinkovitosti in varnosti uporabe formulacije deferasiroksa v obliki zrn v primerjavi z uporabo zdravila v obliki disperzibilnih tablet. Večina bolnikov v študiji (142, 63,4 %) je imela hudo beta talasemijo, 108 (48,2 %) bolnikov se pred tem še ni zdravilo s kelacijo železa (mediana starost je bila 2 leti, 92,6 % bolnikov je bilo starih od 2 do <10 let), 116 (51,8 %) bolnikov se je že zdravilo s kelacijo železa (mediana starost 7,5 leta, 71,6 % bolnikov je bilo starih od 2 do <10 let), od tega jih je 68,1 % v preteklosti že prejelo deferasiroks. V primarni analizi bolnikov, ki se pred tem še niso zdravili s kelacijo železa, je bila po 24 tednih zdravljenja stopnja compliance 84,26 % v skupini bolnikov, ki je jemala deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet, in 86,84 % v skupini bolnikov, ki je jemala deferasiroks v obliki zrn, brez statistično pomembne razlike. Prav tako ni bilo statistično značilne razlike med obema skupinama v srednji vrednosti spremembe feritina v serumu od izhodiščne vrednosti (-171,52 µg/l [95 % IZ: -517,40; 174,36] za disperzibilne tablete in 4,84 µg/l [95 % IZ: -333,58; 343,27] za zrnca, razlika v srednji vrednosti [zrnca] 176,36 µg/l [95 % IZ: -129,00; 481,72], dvostranska vrednost $p = 0,25$). Zaključeno je bilo, da niti pri complianci niti pri učinkovitosti ob različnih časih ocenjevanja (po 24 in 48 tednih) ni bilo razlik med skupinama z uporabo deferasiroksa v obliki zrn oziroma uporabo deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet. Varnostni profil pri uporabi zdravila v obliki zrn je bil na splošno primerljiv z uporabo zdravila v obliki disperzibilnih tablet.

Pri bolnikih s katerim od sindromov talasemije, neodvisnim od transfuzij, in preobremenitvijo z železom, so ocenjevali zdravljenje z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet v enoletni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji. Študija je primerjala učinkovitost dveh različnih shem zdravljenja z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet (začetni odmerki so bili 5 in 10 mg/kg/dan, v vsaki skupini pa je bilo 55 bolnikov) ter primerjalno s placebom (56 bolnikov). V študijo je bilo vključenih 145 odraslih in 21 pediatričnih bolnikov. Primarni parameter učinkovitosti je bila sprememba koncentracije železa v jetrih od izhodiščne vrednosti po 12 mesecih študije. Eden izmed sekundarnih parametrov učinkovitosti je bila sprememba vrednosti feritina v serumu med izhodiščno vrednostjo in zadnjo četrtino študije. Pri začetnem odmerku 10 mg/kg/dan je deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet povzročil znižanje vrednosti kazalcev celotnega železa v telesu. Koncentracija železa v jetrih se je v povprečju znižala za 3,80 mg Fe/g suhe teže pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet (z začetnim odmerkom 10 mg/kg/dan) in se zvišala za 0,38 mg Fe/g suhe teže pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($p < 0,001$). Koncentracija feritina se je v povprečju znižala za 222,0 µg/l pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet (z začetnim odmerkom 10 mg/kg/dan) in se zvišala za 115 µg/l pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo EXJADE v obliki zrn ima večjo biološko uporabnost v primerjavi z zdravilom EXJADE v obliki disperzibilnih tablet. Po prilagoditvi jakosti je formulacija v obliki zrn (v jakosti 4 x 90 mg) enakovredna zdravilu EXJADE v obliki disperzibilnih tablet (v jakosti 500 mg) glede povprečne površine pod krivuljo, ki prikazuje odvisnost plazemske koncentracije od časa (AUC) v pogojih na tešče. C_{max} je sicer višja za 34 % (90-odstotni interval zaupanja: 27,9 % - 40,3 %), vendar rezultati analize klinične izpostavljenosti/odziva ne kažejo klinično pomembnih učinkov tega zvišanja.

Absorpcija

Deferasiroks (v obliki disperzibilnih tablet) se po zaužitju absorbira do največje koncentracije v plazmi (t_{max}) v medianem času približno 1,5 do 4 ure. Absolutna biološka uporabnost (AUC) deferasiroksa (v obliki disperzibilnih tablet) je okrog 70 % v primerjavi z intravenskim odmerkom. Absolutne biološke uporabnosti zdravila v obliki zrn niso določali. Biološka uporabnost deferasiroksa v obliki zrn je bila za 52 % večja kot pri disperzibilnih tabletah.

V študiji vpliva sočasnega uživanja hrane z zrcni pri zdravih prostovoljcih, ki so zdravilo zaužili na tešče, z obrokom z nizko vsebnostjo maščob (vsebnost maščob je približno 30 % kalorij) ali z obrokom z visoko vsebnostjo maščob (vsebnost maščob >50 % kalorij), se je pokazalo, da sta vrednosti AUC in C_{max} nekoliko nižji po zaužitju obroka z nizko vsebnostjo maščob (za 10 % oziroma 11 %). Po zaužitju obroka z visoko vsebnostjo maščob je bila nekoliko zvišana samo vrednost AUC za 18 %). Pri odmerjanju zrcn skupaj z jabolčno kašo ali jogurtom ni prišlo do vpliva hrane.

Porazdelitev

Deferasiroks se v veliki meri (99 %) veže na proteine v plazmi, skoraj izključno na serumske albumine. Ima majhen volumen porazdelitve, približno 14 litrov pri odraslih.

Biotransformacija

Glavna metabolična pot deferasiroksa je glukuronidacija, ki ji sledi izločanje z žolčem. Z veliko verjetnostjo se glukuronidi v črevesu dekonjugirajo in nato ponovno absorbirajo (enterohepatična cirkulacija): v študiji pri zdravih prostovoljcih je uporaba holestiramina po enkratnem odmerku deferasiroksa povzročila 45-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti deferasiroksu (AUC).

Glukuronidacija deferasiroksa poteka predvsem z UGT1A1, manj pa z UGT1A3. Kaže, da poteka s CYP450 kataliziran (oksidativni) metabolizem deferasiroksa pri ljudeh le v majhnem obsegu (približno 8 %). *In vitro* niso opazili nobene inhibicije metabolizma deferasiroksa zaradi hidroksiuree.

Izločanje

Deferasiroks in njegovi presnovki se pretežno izločajo z blatom (84 % odmerka). Izločanje deferasiroksa in njegovih presnovkov preko ledvic je le minimalno (8 % odmerka). Povprečen razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je bil med 8 in 16 urami. V izločanje deferasiroksa z žolčem sta vključena prenašalca MRP2 in MXR (BCRP).

Linearnost/nelinearnost

C_{max} in AUC_{0-24h} deferasiroksa naraščata približno linearno z odmerkom v pogojih dinamičnega ravnovesja. Po večkratnem odmerjanju se je izpostavljenost povečala za akumulacijski faktor 1,3 do 2,3.

Posebnosti pri bolnikih

Pediatrični bolniki

Celotna izpostavljenost deferasiroksu po enkratnem in po večkratnih odmerkih je bila pri mladostnikih (12 do ≤17 let) in otrocih (2 do <12 let) nižja kot pri odraslih bolnikih. Pri otrocih mlajših od 6 let, je bila izpostavljenost približno 50 % nižja kot pri odraslih. Kliničnih posledic zaradi tega ni pričakovati, ker se odmerjanje individualno prilagaja glede na odziv.

Spol

Ženske imajo zmerno nižji navidezni očistek (za 17,5 %) deferasiroksa v primerjavi z moškimi. Kliničnih posledic zaradi tega ni pričakovati, ker se odmerjanje individualno prilagaja glede na odziv.

Starejši bolniki

Farmakokinetika deferasiroksa pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) ni bila proučena.

Okvara ledvic ali jeter

Farmakokinetika deferasiroksa pri bolnikih z okvaro ledvic ni bila proučena. Vrednosti jetrnih transaminaz do 5-kratnika zgornje meje normalnega okvira niso vplivale na farmakokinetiko deferasiroksa.

V klinični študiji z enkratnimi odmerki deferasiroksa 20 mg/kg v obliki disperzibilnih tablet je bila pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh stopnje A) povprečna izpostavljenost za 16 % večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B) pa je bila večja za 76 %. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter je bila povprečna C_{max} deferasiroksa višja za 22 %. Pri enem bolniku s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) je bila izpostavljenost 2,8-krat večja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti ali kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Ugotovili so predvsem toksičnost za ledvice in motnost leče (katarakto). Podobne ugotovitve so zabeležili pri novorojenih in mladih živalih. Menijo, da je do toksičnosti za ledvice prišlo predvsem zaradi pomanjkanja železa pri živalih, ki predhodno niso bile preobremenjene z železom.

Testi genotoksičnosti *in vitro* so bili negativni (Amesov test, test kromosomskih aberacij) medtem ko je deferasiroks v smrtonosnih odmerkih *in vivo* povzročil tvorbo mikronukleusov v kostnem mozgu, ne pa v jetrih pri podganah, ki niso bile obremenjene z železom. Takih učinkov pa ni bilo pri podganah, ki so bile predhodno obremenjene z železom. Deferasiroks ni bil karcinogen, ko so ga uporabili pri podganah v 2-letni študiji in transgenskih p53^{+/-} heterozigotnih miših v 6-mesečni študiji.

Možnost za toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja so ocenjevali na podganah in kuncih. Deferasiroks ni bil teratogen, je pa povzročil povečano pogostnost skeletnih sprememb in mrtvorojenih mladičev pri podganah v visokih odmerkih, ki so bili zelo toksični za matere, ki niso bile preobremenjene z železom. Drugih učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja deferasiroks ni povzročil.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
krospovidon
povidon
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
poloksamer

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrečice iz polietilentetraftalatne (PET)/aluminjske/polietilenske (PE) folije.

Posamezno pakiranje vsebuje 30 vrečic.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. avgust 2006
Datum zadnjega podaljšanja: 18. april 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

EXJADE 90 mg, 180 mg in 360 mg filmsko obložene tablete

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

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

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

EXJADE 90 mg, 180 mg in 360 mg zrnca v vrečici

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila EXJADE na trg se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi ostalimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen predstavitvi informacij zdravstvenim delavcem in bolnikom z namenom zmanjševanja tveganj glede:

- neupoštevanja priporočenega odmerjanja in biološkega spremljanja,
- napak pri uporabi zdravila zaradi zamenjave zdravila EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet oziroma v obliki zrnc z generičnimi zdravili z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet.

Tveganje za napake pri uporabi zdravila se pojavlja zaradi zamenjav med uporabo zdravila EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet oziroma zrnc in uporabo generičnih zdravil z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet, ki so na voljo na trgu in jih tržijo drugi imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, tako da je tveganje odvisno od sočasne prisotnosti teh oblik na nacionalni ravni. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo EXJADE na trgu, vsi zdravstveni delavci in bolniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali, izdajali ali uporabljali zdravilo EXJADE, prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv za formulacije zdravila, ki so na voljo (npr. zdravilo EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet in zdravilo EXJADE v obliki zrnc), in za vse indikacije:

- Izobraževalno gradivo za zdravnike
- Paket izobraževalnih gradiv za bolnike

Občasno je treba ponovno razdeliti izobraževalna gradiva, zlasti kadar jih je treba posodobiti zaradi pomembnih sprememb v informacijah o zdravilu glede varnosti.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora za vsako izmed formulacij zdravila (filmsko obložene tablete in zrnc) pripraviti drugačno zunanjo ovojnino (škatlo) ter drugačne pretisne omote in tablete.

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Vodnik za zdravstvene delavce (ki vključuje tudi kontrolni seznam za zdravnike)

Vodnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne vsebine, kot je potrebno glede na sočasno prisotnost različnih formulacij deferasiroksa na nacionalni ravni:

- opis formulacij zdravil, ki vsebujejo deferasiroks (zdravilo EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet in zrnc), ki so na voljo v Evropski uniji:
 - različne režime odmerjanja
 - različne pogoje jemanja
- preglednico za pretvorbo odmerkov zdravila EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet oziroma zrnc in zdravila EXJADE v obliki disperzibilnih tablet za referenco pri zamenjavah med uporabo zdravila EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet oziroma zrnc in generičnih zdravil z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet.
- priporočene odmerke in pravila za začetek zdravljenja
- potrebo po mesečnem spremljanju feritina v serumu;

- deferasiroks pri nekaterih bolnikih povzroča zvišanje koncentracije kreatinina v serumu
 - potreba po spremljanju koncentracije kreatinina v serumu,
 - dvakrat pred uvedbo zdravljenja,
 - vsak teden v prvem mesecu po uvedbi ali spremembi zdravljenja,
 - kasneje pa enkrat mesečno;
 - potreba po zmanjšanju odmerka za 7 mg/kg, če se koncentracija kreatinina v serumu zviša:
 - pri odraslih: >33% od izhodiščne vrednosti, očistek kreatinina pa pade pod SMN (spodnjo mejo normale: 90 ml/min)
 - pri pediatričnih bolnikih: nad ZMN (zgornjo mejo normale) ali pa očistek kreatinina pade pod SMN pri dveh zaporednih obiskih;
 - potreba po prekinitvi zdravljenja po predhodnem zmanjšanju odmerka, če zvišana koncentracija kreatinina v serumu:
 - pri odraslih in pediatričnih bolnikih: ostane >33% nad izhodiščno vrednostjo ali pa očistek kreatinina ostane pod SMN (90 ml/min);
 - potreba po razmisleku glede ledvične biopsije:
 - kadar je koncentracija kreatinina v serumu zvišana in se ugotovi še druga nepravilnost (kot je proteinurija, znaki Fanconijevega sindroma);
- pomembnost merjenja očistka kreatinina;
- kratek pregled metod merjenja očistka kreatinina;
- pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom EXJADE, lahko pride do zvišanja vrednosti serumskih transaminaz,
 - potreba po izvajanju testov delovanja jeter preden se predpiše zdravilo, nato pa v mesečnih intervalih ali bolj pogosto, če je klinično indicirano,
 - bolnikom s predhodno hudo boleznijo jeter se zdravila ne sme predpisati,
 - potreba po prekinitvi zdravljenja, če pride do persistentnega in progresivnega zvišanja vrednosti jetrnih encimov;
- potreba po letnem testiranju sluha in vida;
- potreba po vodenju in upoštevanju preglednice, ki opozarja na naslednje meritve pred zdravljenjem: koncentracije kreatinina v serumu, očistka kreatinina, proteinurije, vrednosti jetrnih encimov in feritina, kot je prikazano:

pred uvedbo zdravljenja	
kreatinin v serumu na dan - X	vrednost 1
kreatinin v serumu na dan - Y	vrednost 2

X in Y sta dneva (ki ju je treba določiti) za izvedbo meritev pred zdravljenjem.

- opozorilo glede tveganja za prekomerno kelacijo in potrebo po skrbnem spremljanju vrednosti feritina v serumu ter ledvične in jetrne funkcije;
- pravila za prilagajanje odmerka in prekinitve zdravljenja, kadar je dosežena ciljna koncentracija feritina v serumu skupaj z doseženo ciljno koncentracijo železa v jetrih ali brez nje;
- priporočila za zdravljenje sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij:
 - informacija, da je predlagan le en cikel zdravljenja za bolnike, ki imajo katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij,
 - opozorilo glede potrebe po natančnejšem spremljanju koncentracije železa v jetrih in serumskega feritina pri pediatrični populaciji,
 - opozorilo glede trenutno še neznanih posledic dolgotrajnega zdravljenja pri pediatrični populaciji.

Paket izobraževalnih gradiv za bolnike mora vsebovati:

- Navodilo za uporabo
- Vodnik za bolnika

Vodnik za bolnika mora vsebovati naslednje ključne vsebine:

- podatke o potrebi rednega spremljanja in časovni raspored preiskav koncentracije kreatinina v serumu, očistka kreatinina, proteinurije, vrednosti jetrnih encimov in feritina,
- obvestilo o možnosti, da je v primeru pojava pomembnih ledvičnih nepravilnosti treba razmisliti o ledvični biopsiji,
- podatke o različnih peroralnih formulacijah zdravil (npr. filmsko obloženih tabletah, zrnih in generičnih zdravilih z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet), ki so na voljo, in glavne razlike med temi formulacijami (to sta različen režim odmerjanja in različni pogoji jemanja, zlasti kar zadeva jemanje skupaj s hrano).

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): Za oceno dolgotrajnega zdravljenja in varnosti uporabe tako disperzibilnih kot filmsko obloženih tablet mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom po protokolu, ki ga odobri odbor CHMP, izvesti opazovalno kohortno študijo pri pediatričnih bolnikih s talasemijo, neodvisno od transfuzij, ki so stari nad 10 let in za katere je zdravljenje s deferoksaminom kontraindicirano ali neprimerno. Poročilo klinične študije mora predložiti do roka:	julij 2025

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMEZNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Exjade 90 mg filmsko obložene tablete

deferasiroks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 90 mg deferasiroksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

30 filmsko obloženih tablet

90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/356/011	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/356/012	90 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Exjade 90 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM)****1. IME ZDRAVILA**

Exjade 90 mg filmsko obložene tablete

deferasiroks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 90 mg deferasiroksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

Skupno pakiranje: 300 (10 pakiranj po 30) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/356/013 300 (10 pakiranj po 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Exjade 90 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Exjade 90 mg filmsko obložene tablete
deferasiroks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 90 mg deferasiroksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

30 filmsko obloženih tablet. Del skupnega pakiranja. Ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/356/013

300 (10 pakiranj po 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Exjade 90 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Exjade 90 mg filmsko obložene tablete
deferasiroks

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMEZNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Exjade 180 mg filmsko obložene tablete

deferasiroks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 180 mg deferasiroksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

30 filmsko obloženih tablet

90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/356/014	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/356/015	90 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Exjade 180 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM)

1. IME ZDRAVILA

Exjade 180 mg filmsko obložene tablete
deferasiroks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 180 mg deferasiroksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

Skupno pakiranje: 300 (10 pakiranj po 30) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/356/016 300 (10 pakiranj po 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Exjade 180 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Exjade 180 mg filmsko obložene tablete

deferasiroks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 180 mg deferasiroksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

30 filmsko obloženih tablet. Del skupnega pakiranja. Ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/356/016 300 (10 pakiranj po 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Exjade 180 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Exjade 180 mg filmsko obložene tablete
deferasiroks

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMEZNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Exjade 360 mg filmsko obložene tablete
deferasiroks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 360 mg deferasiroksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/356/017	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/356/018	90 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Exjade 360 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM)

1. IME ZDRAVILA

Exjade 360 mg filmsko obložene tablete

deferasiroks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 360 mg deferasiroksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

Skupno pakiranje: 300 (10 pakiranj po 30) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/356/019 300 (10 pakiranj po 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Exjade 360 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Exjade 360 mg filmsko obložene tablete

deferasiroks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 360 mg deferasiroksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

30 filmsko obloženih tablet. Del skupnega pakiranja. Ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/356/019 300 (10 pakiranj po 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Exjade 360 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Exjade 360 mg filmsko obložene tablete
deferasiroks

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA POSAMEZNEGA PAKIRANJA

1. IME ZDRAVILA

Exjade 90 mg zrnca v vrečici
deferasiroks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 90 mg deferasiroksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Zrnca v vrečici

30 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/356/020 30 vrečic

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Exjade 90 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VREČICE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Exjade 90 mg zrnca
deferasiroks
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

162 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA POSAMEZNEGA PAKIRANJA

1. IME ZDRAVILA

Exjade 180 mg zrnca v vrečici
deferasiroks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 180 mg deferasiroksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Zrnca v vrečici

30 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/356/021 30 vrečic

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Exjade 180 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VREČICE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Exjade 180 mg zrnca
deferasiroks
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

324 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA POSAMEZNEGA PAKIRANJA

1. IME ZDRAVILA

Exjade 360 mg zrnca v vrečici
deferasiroks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 360 mg deferasiroksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Zrnca v vrečici

30 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/356/022 30 vrečic

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Exjade 360 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VREČICE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Exjade 360 mg zrnca
deferasiroks
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

648 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno ali vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo EXJADE in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo EXJADE
3. Kako jemati zdravilo EXJADE
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila EXJADE
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo EXJADE in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo EXJADE

Zdravilo EXJADE vsebuje učinkovino, ki jo imenujemo deferasiroks. Je kelator železa - to je zdravilo, ki ga uporabljamo za odstranjevanje presežka železa iz telesa ('presežek železa' imenujemo tudi preobremenitev z železom). Zdravilo EXJADE veže in odstrani presežno železo, ki se potem izloči večinoma z blatom.

Za kaj uporabljamo zdravilo EXJADE

Bolniki z različnimi vrstami slabokrvnosti (npr. s talasemijo, z boleznijo srpastih celic ali z mielodisplastičnim sindromom - MDS), lahko potrebujejo večkratne transfuzije krvi. Vendar pa večkratne transfuzije krvi lahko povzročijo kopičenje presežka železa. Kri namreč vsebuje železo, presežno železo, ki ga dobite s transfuzijami krvi, pa se iz vašega telesa ne more odstraniti po naravni poti. Tudi pri bolnikih, ki imajo katerega od sindromov talasemije, ki niso posledica transfuzij, lahko sčasoma pride do preobremenitve z železom, predvsem zaradi povečane absorpcije železa iz prehrane, kar je odziv telesa na znižano število krvnih celic. Sčasoma lahko presežek železa poškoduje pomembne organe, kot so jetra in srce. Za odstranjevanje presežnega železa in zmanjševanje nevarnosti, da bi poškodovalo organe, uporabljamo zdravila, ki jih imenujemo *kelatorji železa*.

Zdravilo EXJADE uporabljamo za zdravljenje kronične preobremenitve z železom zaradi pogostih transfuzij krvi pri bolnikih z beta talasemijo major, starih 6 let ali več.

Zdravilo EXJADE uporabljamo tudi za zdravljenje kronične preobremenitve z železom v primerih, ko je zdravljenje z deferoxaminom kontraindicirano ali neprimerno pri bolnikih z beta talasemijo major s preobremenitvijo z železom zaradi manj pogostih transfuzij krvi, pri bolnikih z drugimi vrstami slabokrvnosti in pri otrocih, starih od 2 do 5 let.

Zdravilo EXJADE poleg tega uporabljamo tudi, kadar je zdravljenje z deferoksaminom kontraindicirano ali neprimerno pri bolnikih, ki so stari 10 let ali več in imajo preobremenitev z železom in sindrome talasemije, vendar ti niso posledica transfuzij.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo EXJADE

Ne jemljite zdravila EXJADE

- če ste alergični na deferasiroks ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če to velja za vas, **obvestite o tem svojega zdravnika še pred jemanjem zdravila EXJADE.** Če mislite, da bi bili lahko alergični, se posvetujte s svojim zdravnikom.
- če imate zmerno ali hudo bolezen ledvic,
- če trenutno jemljete katero koli drugo zdravilo, ki kelira železo.

Zdravilo EXJADE ni priporočeno

- če imate napredovalo obliko mielodisplastičnega sindroma (MDS, zmanjšano nastajanje krvnih celic v kostnem mozgu) ali napredovalo obliko raka.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila EXJADE se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave z ledvicami ali z jetri,
- če imate težave s srcem zaradi preobremenitve z železom,
- če opazite izrazito zmanjšanje izločanja urina (znak težav z ledvicami),
- če dobite hud izpuščaj, če začnete težko dihati, postanete omotični ali začnete otekati pretežno v obraz in grlo/žrelo (znaki hude alergične reakcije, glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki"),
- če opazite kombinacijo katerih koli izmed naslednjih simptomov: izpuščaj, rdeča koža, mehurčast izpuščaj na ustnicah, obeh ali v ustih, luščenje kože, močno zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, povečane bezgavke (znaki hude kožne reakcije, glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki"),
- če pride do kombinacije znakov, kot so dremavost, bolečina v zgornjem desnem delu trebuha, porumenevanje ali rumena obarvanost kože ali oči in temna barva urina (znaki težav z jetri),
- če opazate, da imate težave z razmišljanjem, pomnjenjem podatkov ali reševanjem problemov, zmanjšano stopnjo pozornosti ali zavedanja ali ste zelo zaspani in vam primanjkuje energije (znaki zvišane vrednosti amonijaka v krvi, kar je lahko povezano s težavami z jetri ali ledvicami, glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki"),
- če bruha kri in/ali imate črno blato,
- če vas pogosto boli trebuh, posebno po uživanju hrane ali po jemanju zdravila EXJADE,
- če vas pogosto muči zgaga,
- če vam preiskava krvi pokaže znižano koncentracijo trombocitov ali levkocitov,
- če imate zamegljen vid,
- če imate drisko ali bruha.

Če karkoli od navedenega velja za vas, takoj obvestite svojega zdravnika.

Spremljanje vašega zdravljenja z zdravilom EXJADE

Med zdravljenjem bodo z rednimi preiskavami krvi in urina spremljali količino železa v vašem telesu (vrednost *ferritina* v krvi), da bi ugotovili, kako dobro učinkuje zdravilo EXJADE. Preiskave bodo pokazale tudi delovanje vaših ledvic (vrednost kreatinina v krvi, prisotnost proteinov v urinu) in jeter (vrednosti transaminaz v krvi). Zdravnik vas bo morda napotil na biopsijo ledvic, če bo posumil, da imate pomembno okvaro ledvic. Poleg tega boste morda opravili preiskavo z MR (magnetno resonančnim) slikanjem, s katero je mogoče določiti količino železa v vaših jetrih. Te preiskave bo vaš zdravnik upošteval pri izbiranju za vas najbolj ustreznega odmerka zdravila EXJADE in se na podlagi izvidov teh preiskav tudi odločil, kdaj bi morali prenehati z jemanjem zdravila EXJADE.

Med zdravljenjem boste vsako leto kot previdnostni ukrep opravili testiranje vida in sluha.

Druga zdravila in zdravilo EXJADE

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje še posebno:

- druge kelatorje železa, ki se jih ne sme jemati sočasno z zdravilom EXJADE,
- antacide (zdravila za lajšanje težav pri zgagi), ki vsebujejo aluminij in se jih ne sme jemati istočasno kot zdravilo EXJADE,
- ciklosporin (za preprečevanje zavrnitve presajenega organa in za zdravljenje drugih bolezni, kot sta revmatoidni artritis ali atopijski dermatitis),
- simvastatin (za zniževanje holesterola),
- določena zdravila proti bolečinam ali protivnetna zdravila (na primer acetilsalicilno kislino, ibuprofen, kortikosteroide),
- difosfonate v obliki, ki jo zaužijete (za zdravljenje osteoporoze),
- antikoagulate (za preprečevanje strjevanja krvi),
- hormonska kontracepcijska sredstva (za uravnavanje rojstev),
- bepridil, ergotamin (v primeru težav s srcem ali pri migreni),
- repaglinid (za zdravljenje sladkorne bolezni),
- rifampicin (za zdravljenje tuberkuloze),
- fenitoin, fenobarbital, karbamazepin (za zdravljenje epilepsije),
- ritonavir (za zdravljenje okužbe s HIV),
- paklitaksel (za zdravljenje raka),
- teofilin (za zdravljenje bolezni dihal, kot je astma),
- klozapin (za zdravljenje psihiatričnih motenj, kot je shizofrenija),
- tizanidin (mišični relaksant),
- holestiramin (za zniževanje ravni holesterola v krvi),
- busulfan (zdravilo, ki se uporablja pred presaditvijo za uničenje bolnikovega kostnega mozga pred prejemom presadka),
- midazolam (za lajšanje tesnobe in/ali težav s spanjem).

Za spremljanje koncentracije nekaterih od navedenih zdravil v krvi boste morda morali opraviti dodatne preiskave.

Starejši ljudje (stari 65 let ali več)

Ljudje, ki so stari 65 let ali več, lahko uporabljajo zdravilo EXJADE v enakih odmerkih kot odrasli sicer. Pri starejših bolnikih lahko pogosteje pride do neželenih učinkov (zlasti driske) kot pri mlajših bolnikih. Zdravnik mora starejše bolnike bolj skrbno spremljati glede neželenih učinkov, zaradi katerih bi bilo morda treba prilagoditi odmere.

Otroci in mladostniki

Zdravilo EXJADE se lahko uporablja pri otrocih in mladostnikih, ki prejemajo redne transfuzije krvi, starih 2 leti ali več, in pri otrocih in mladostnikih, ki ne prejemajo rednih transfuzij krvi, starih 10 let ali več. Z rastjo otroka zdravnik prilagaja odmere.

Uporaba zdravila EXJADE pri otrocih, mlajših od 2 leti, ni priporočljiva.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Uporaba zdravila EXJADE med nosečnostjo in dojenjem ni priporočljiva, če ni nujno potrebno.

Če trenutno za zaščito pred nosečnostjo uporabljate hormonske kontraceptive, morate uporabljati še dodatno zaščito ali drugo vrsto kontracepcije (na primer kondom), saj zdravilo EXJADE lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov.

Med zdravljenjem z zdravilom EXJADE dojenje ni priporočljivo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste po jemanju zdravila EXJADE omotični, ne vozite in ne upravljajte nobenih naprav ali strojev, dokler se ne počutite spet normalno.

Zdravilo EXJADE vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo EXJADE

Zdravljenje z zdravilom EXJADE bo nadzoroval zdravnik z izkušnjami z zdravljenem preobremenitve z železom zaradi krvnih transfuzij.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila EXJADE vzeti

Odmerek zdravila EXJADE je pri vseh bolnikih odvisen od telesne mase. Vaš zdravnik bo izračunal odmerek, ki ga potrebujete, in vam bo povedal koliko tablet boste vzeli vsak dan.

- Za bolnike, ki prejemajo redne transfuzije krvi, je običajni dnevni odmerek zdravila EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet na začetku zdravljenja 14 mg na kilogram telesne mase. Vaš zdravnik vam bo morda svetoval višji ali nižji začetni odmerek glede na vaše individualne potrebe zdravljenja.
- Za bolnike, ki ne prejemajo rednih transfuzij krvi, je običajni dnevni odmerek zdravila EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet na začetku zdravljenja 7 mg na kilogram telesne mase.
- Glede na vaš odziv na zdravljenje vam bo zdravnik kasneje prilagodil zdravljenje in vam morda zvišal ali znižal odmerek.
- Največji priporočeni dnevni odmerek zdravila EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet je:
 - 28 mg na kilogram telesne mase za bolnike, ki prejemajo redne transfuzije krvi,
 - 14 mg na kilogram telesne mase za odrasle bolnike, ki ne prejemajo rednih transfuzij krvi,
 - 7 mg na kilogram telesne mase za otroke in mladostnike, ki ne prejemajo rednih transfuzij krvi.

V nekaterih državah je deferasiroks lahko na voljo tudi v obliki disperzibilnih tablet drugih proizvajalcev. Če prehajate z uporabe takih disperzibilnih tablet na uporabo zdravila EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet, boste le tega jemali v drugačnem odmerku. Vaš zdravnik bo izračunal odmerek, ki ga potrebujete, in vam povedal, koliko filmsko obloženih tablet morate vzeti vsak dan.

Kdaj jemati zdravilo EXJADE

- Vzemite zdravilo EXJADE enkrat na dan, vsakodnevno in sicer približno ob istem času, z nekaj vode.
- Filmsko obložene tablete EXJADE vzemite bodisi na prazen želodec ali z lahkim obrokom. Če boste jemali tablete zdravila EXJADE vsak dan ob istem času, tudi ne boste pozabili, kdaj jih morate vzeti.

Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, je mogoče filmsko obložene tablete EXJADE zdrobiti in celoten odmerek primešati mehki hrani, na primer jogurtu ali jabolčni kaši. Bolnik naj odmerek zaužije takoj in v celoti. Tako pripravljene odmerka ne smete shranjevati za kasnejšo uporabo.

Kako dolgo jemati zdravilo EXJADE

Z vsakodnevnim jemanjem zdravila EXJADE nadaljujte tako dolgo, kot vam je naročil vaš zdravnik. Gre za dolgotrajno zdravljenje, ki lahko traja mesece ali leta. Vaš zdravnik bo redno spremljal vaše stanje in preverjal, ali zdravljenje učinkuje v skladu s pričakovanji (glejte tudi poglavje 2: "Spremljanje vašega zdravljenja z zdravilom EXJADE").

Če imate vprašanja o tem, kako dolgo jemati zdravilo EXJADE, se pogovorite s svojim zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila EXJADE, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč zdravila EXJADE ali je vaše tablete pomotoma zaužil kdo drug, takoj pokličite zdravnika ali v bolnišnico. Zdravniku pokažite škatlo zdravila. Morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč. Morda bo prišlo do učinkov, kot so bolečine v trebuhu, driska, občutek slabosti in bruhanje, ter težav z ledvicami ali jetri, ki so lahko resne.

Če ste pozabili vzeti zdravilo EXJADE

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite isti dan, takoj ko se spomnite. Naslednji odmerek vzemite kot ponavadi. Naslednjega dne ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto (oziroma prejšnje tablete).

Če ste prenehali jemati zdravilo EXJADE

Ne prenehajte jemati zdravila EXJADE, če vam tega ne naroči zdravnik. Če zdravilo prenehate jemati, se presežek železa ne bo več izločal iz vašega telesa (glejte tudi poglavje zgoraj “Kako dolgo jemati zdravilo EXJADE”).

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večinoma so ti neželeni učinki blagi do zmerni in izzvenijo v nekaj dneh do nekaj tednih zdravljenja.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravniško pomoč.

Ti neželeni učinki se pojavljajo občasno (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi) ali redko (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi).

- Če dobite hud izpuščaj ali pride do težav z dihanjem in omotičnosti ali otekanja pretežno v obraz in grlo/žrelo (znaki hude alergijske reakcije),
- če opazite kombinacijo katerih koli izmed naslednjih simptomov: izpuščaj, rdeča koža, mehurčast izpuščaj na ustnicah, obeh ali v ustih, luščenje kože, močno zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, povečane bezgavke (znaki hude kožne reakcije),
- če opazite izrazito zmanjšanje izločanja urina (znak težav z ledvicami),
- če pride do kombinacije znakov, kot so dremavost, bolečina v zgornjem desnem delu trebuha, porumenevanje ali rumena obarvanost kože ali oči in temna barva urina (znaki težav z jetri),
- če opazite, da imate težave z razmišljanjem, pomnjenjem podatkov ali reševanjem problemov, zmanjšano stopnjo pozornosti ali zavedanja ali postanete zelo zaspani in vam primanjkuje energije (znaki zvišane vrednosti amonijaka v krvi, kar je lahko povezano s težavami z jetri ali ledvicami in lahko vpliva na delovanje možganov),
- če bruhate kri in/ali imate črno blato,
- če vas pogosto boli trebuh, posebno po uživanju hrane ali po jemanju zdravila EXJADE,
- če vas pogosto muči zgaga,
- če pride do delne izgube vida,
- če pride do hude bolečine v zgornjem delu trebuha (vnetje trebušne slinavke),

prenehajte jemati to zdravilo in takoj obvestite svojega zdravnika.

Nekateri neželeni učinki lahko postanejo resni.

Ti neželeni učinki se pojavljajo občasno.

- če vaš vid postane nejasen ali zamegljen,
- če se vam poslabša sluh,

čimprej obvestite svojega zdravnika.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nepravilnosti v izvidih preiskav delovanja ledvic.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- prebavne težave, kot so slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, napihnjen trebuh, zaprtje, bolečine v želodcu
- izpuščaji
- glavobol
- nenormalni izvidi testov jetrne funkcije
- srbenje
- nenormalen izvid preiskave urina (beljakovine v urinu)

Če imate s katerim koli od navedenih učinkov resne težave, obvestite svojega zdravnika.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- omotičnost
- povišana telesna temperatura
- boleče grlo ali žrelo
- otekanje rok ali nog
- spremembe barve kože
- tesnoba (anksioznost)
- motnje spanja
- utrujenost

Če imate s katerim koli od navedenih učinkov resne težave, obvestite svojega zdravnika.

Pogostnost neznan (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

- zmanjšano število celic, ki so pomembne za strjevanje krvi, (trombocitopenija), zmanjšano število rdečih krvnih celic (poslabšanje anemije), zmanjšano število belih krvnih celic (nevtropenija) ali zmanjšano število vseh vrst krvnih celic (pancitopenija)
- izpadanje las
- ledvični kamni
- zmanjšano izločanje urina
- raztrganje stene želodca ali črevesa, ki je lahko zelo boleče in povzroči občutek slabosti
- hude bolečine v zgornjem delu trebuha (vnetje trebušne slinavke)
- nenormalna vsebnost kisline v krvi

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila EXJADE

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznak Uporabno do in EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Zdravila ne uporabljajte, če je ovojnina poškodovana ali opazite, da je bila že odprta.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo EXJADE

Učinkovina je deferasiroks.

Ena filmsko obložena tableta zdravila EXJADE 90 mg vsebuje 90 mg deferasiroksa.

Ena filmsko obložena tableta zdravila EXJADE 180 mg vsebuje 180 mg deferasiroksa.

Ena filmsko obložena tableta zdravila EXJADE 360 mg vsebuje 360 mg deferasiroksa.

Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, krosповidon, povidon, magnezijev stearat, brezvoden koloidni silicijev dioksid, poloksamer. Obloga tablete vsebuje: hipromelozo, titanov dioksid (E171), makrogol (4000), smukec, indigotin (E132).

Izgled zdravila EXJADE in vsebina pakiranja

Zdravilo EXJADE je na voljo v obliki filmsko obloženih tablet. Filmsko obložene tablete so ovalne oblike in so bikonveksne.

- Filmsko obložene tablete zdravila EXJADE 90 mg so svetlo modre in imajo na eni strani vtisnjeno oznako "90", na drugi pa "NVR".
- Filmsko obložene tablete zdravila EXJADE 180 mg so srednje modre in imajo na eni strani vtisnjeno oznako "180", na drugi pa "NVR".
- Filmsko obložene tablete zdravila EXJADE 360 mg so temno modre in imajo na eni strani vtisnjeno oznako "360", na drugi pa "NVR".

En pretisni omot vsebuje 30 ali 90 filmsko obloženih tablet. Skupno pakiranje vsebuje 300 (10 pakiranj po 30) filmsko obloženih tablet.

Morda na vašem trgu ni vseh navedenih pakiranj ali jakosti.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Navodilo za uporabo

EXJADE 90 mg zrnca v vrečici
EXJADE 180 mg zrnca v vrečici
EXJADE 360 mg zrnca v vrečici
deferasiroks

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno ali vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo EXJADE in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo EXJADE
3. Kako jemati zdravilo EXJADE
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila EXJADE
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo EXJADE in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo EXJADE

Zdravilo EXJADE vsebuje učinkovino, ki jo imenujemo deferasiroks. Je kelator železa - to je zdravilo, ki ga uporabljamo za odstranjevanje presežka železa iz telesa ('presežek železa' imenujemo tudi preobremenitev z železom). Zdravilo EXJADE veže in odstrani presežno železo, ki se potem izloči večinoma z blatom.

Za kaj uporabljamo zdravilo EXJADE

Bolniki z različnimi vrstami slabokrvnosti (npr. s talasemijo, z boleznijo srpastih celic ali z mielodisplastičnim sindromom - MDS), lahko potrebujejo večkratne transfuzije krvi. Vendar pa večkratne transfuzije krvi lahko povzročijo kopičenje presežka železa. Kri namreč vsebuje železo, presežno železo, ki ga dobite s transfuzijami krvi, pa se iz vašega telesa ne more odstraniti po naravni poti. Tudi pri bolnikih, ki imajo katerega od sindromov talasemije, ki niso posledica transfuzij, lahko sčasoma pride do preobremenitve z železom, predvsem zaradi povečane absorpcije železa iz prehrane, kar je odziv telesa na znižano število krvnih celic. Sčasoma lahko presežek železa poškoduje pomembne organe, kot so jetra in srce. Za odstranjevanje presežnega železa in zmanjševanje nevarnosti, da bi poškodovalo organe, uporabljamo zdravila, ki jih imenujemo *kelatorji železa*.

Zdravilo EXJADE uporabljamo za zdravljenje kronične preobremenitve z železom zaradi pogostih transfuzij krvi pri bolnikih z beta talasemijo major, starih 6 let ali več.

Zdravilo EXJADE uporabljamo tudi za zdravljenje kronične preobremenitve z železom v primerih, ko je zdravljenje z deferoksaminom kontraindicirano ali neprimerno pri bolnikih z beta talasemijo major s preobremenitvijo z železom zaradi manj pogostih transfuzij krvi, pri bolnikih z drugimi vrstami slabokrvnosti in pri otrocih, starih od 2 do 5 let.

Zdravilo EXJADE poleg tega uporabljamo tudi, kadar je zdravljenje z deferoksaminom kontraindicirano ali neprimerno pri bolnikih, ki so stari 10 let ali več in imajo preobremenitev z železom in sindrome talasemije, vendar ti niso posledica transfuzij.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo EXJADE

Ne jemljite zdravila EXJADE

- če ste alergični na deferasiroks ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če to velja za vas, **obvestite o tem svojega zdravnika še pred jemanjem zdravila EXJADE.** Če mislite, da bi bili lahko alergični, se posvetujte s svojim zdravnikom.
- če imate zmerno ali hudo bolezen ledvic,
- če trenutno jemljete katero koli drugo zdravilo, ki kelira železo.

Zdravilo EXJADE ni priporočeno

- če imate napredovalo obliko mielodisplastičnega sindroma (MDS, zmanjšano nastajanje krvnih celic v kostnem mozgu) ali napredovalo obliko raka.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila EXJADE se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave z ledvicami ali z jetri,
- če imate težave s srcem zaradi preobremenitve z železom,
- če opazite izrazito zmanjšanje izločanja urina (znak težav z ledvicami),
- če dobite hud izpuščaj, če začnete težko dihati, postanete omotični ali začnete otekati pretežno v obraz in grlo/žrelo (znaki hude alergične reakcije, glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki"),
- če opazite kombinacijo katerih koli izmed naslednjih simptomov: izpuščaj, rdeča koža, mehurčast izpuščaj na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože, močno zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, povečane bezgavke (znaki hude kožne reakcije, glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki"),
- če pride do kombinacije znakov, kot so dremavost, bolečina v zgornjem desnem delu trebuha, porumenevanje ali rumena obarvanost kože ali oči in temna barva urina (znaki težav z jetri),
- če opazate, da imate težave z razmišljanjem, pomnjenjem podatkov ali reševanjem problemov, zmanjšano stopnjo pozornosti ali zavedanja ali ste zelo zaspani in vam primanjkuje energije (znaki zvišane vrednosti amonijaka v krvi, kar je lahko povezano s težavami z jetri ali ledvicami, glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki"),
- če bruhate kri in/ali imate črno blato,
- če vas pogosto boli trebuh, posebno po uživanju hrane ali po jemanju zdravila EXJADE,
- če vas pogosto muči zgaga,
- če vam preiskava krvi pokaže znižano koncentracijo trombocitov ali levkocitov,
- če imate zamegljen vid,
- če imate drisko ali bruhate.

Če karkoli od navedenega velja za vas, takoj obvestite svojega zdravnika.

Spremljanje vašega zdravljenja z zdravilom EXJADE

Med zdravljenjem bodo z rednimi preiskavami krvi in urina spremljali količino železa v vašem telesu (vrednost *feritina* v krvi), da bi ugotovili, kako dobro učinkuje zdravilo EXJADE. Preiskave bodo pokazale tudi delovanje vaših ledvic (vrednost kreatinina v krvi, prisotnost proteinov v urinu) in jeter (vrednosti transaminaz v krvi). Zdravnik vas bo morda napotil na biopsijo ledvic, če bo posumil, da imate pomembno okvaro ledvic. Poleg tega boste morda opravili preiskavo z MR (magnetno resonančnim) slikanjem, s katero je mogoče določiti količino železa v vaših jetrih. Te preiskave bo vaš zdravnik upošteval pri izbiranju za vas najbolj ustreznega odmerka zdravila EXJADE in se na podlagi izvidov teh preiskav tudi odločil, kdaj bi morali prenehati z jemanjem zdravila EXJADE.

Med zdravljenjem boste vsako leto kot previdnostni ukrep opravili testiranje vida in sluha.

Druga zdravila in zdravilo EXJADE

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje še posebno:

- druge kelatorje železa, ki se jih ne sme jemati sočasno z zdravilom EXJADE,
- antacide (zdravila za lajšanje težav pri zgagi), ki vsebujejo aluminij in se jih ne sme jemati istočasno kot zdravilo EXJADE,
- ciklosporin (za preprečevanje zavrnitve presajenega organa in za zdravljenje drugih bolezni, kot sta revmatoidni artritis ali atopijski dermatitis),
- simvastatin (za zniževanje holesterola),
- določena zdravila proti bolečinam ali protivnetna zdravila (na primer acetilsalicilno kislino, ibuprofen, kortikosteroide),
- difosfonate v obliki, ki jo zaužijete (za zdravljenje osteoporoze),
- antikoagulate (za preprečevanje strjevanja krvi),
- hormonska kontracepcijska sredstva (za uravnavanje rojstev),
- bepridil, ergotamin (v primeru težav s srcem ali pri migreni),
- repaglinid (za zdravljenje sladkorne bolezni),
- rifampicin (za zdravljenje tuberkuloze),
- fenitoin, fenobarbital, karbamazepin (za zdravljenje epilepsije),
- ritonavir (za zdravljenje okužbe s HIV),
- paklitaksel (za zdravljenje raka),
- teofilin (za zdravljenje bolezni dihal, kot je astma),
- klozapin (za zdravljenje psihiatričnih motenj, kot je shizofrenija),
- tizanidin (mišični relaksant),
- holestiramin (za zniževanje ravni holesterola v krvi),
- busulfan (zdravilo, ki se uporablja pred presaditvijo za uničenje bolnikovega kostnega mozga pred prejemom presadka),
- midazolam (za lajšanje tesnobe in/ali težav s spanjem).

Za spremljanje koncentracije nekaterih od navedenih zdravil v krvi boste morda morali opraviti dodatne preiskave.

Starejši ljudje (stari 65 let ali več)

Ljudje, ki so stari 65 let ali več, lahko uporabljajo zdravilo EXJADE v enakih odmerkih kot odrasli sicer. Pri starejših bolnikih lahko pogosteje pride do neželenih učinkov (zlasti driske) kot pri mlajših bolnikih. Zdravnik mora starejše bolnike bolj skrbno spremljati glede neželenih učinkov, zaradi katerih bi bilo morda treba prilagoditi odmerek.

Otroci in mladostniki

Zdravilo EXJADE se lahko uporablja pri otrocih in mladostnikih, ki prejemajo redne transfuzije krvi, starih 2 leti ali več, in pri otrocih in mladostnikih, ki ne prejemajo rednih transfuzij krvi, starih 10 let ali več. Z rastjo otroka zdravnik prilagaja odmerek.

Uporaba zdravila EXJADE pri otrocih, mlajših od 2 leti, ni priporočljiva.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Uporaba zdravila EXJADE med nosečnostjo in dojenjem ni priporočljiva, če ni nujno potrebno.

Če trenutno za zaščito pred nosečnostjo uporabljate hormonske kontraceptive, morate uporabljati še dodatno zaščito ali drugo vrsto kontracepcije (na primer kondom), saj zdravilo EXJADE lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov.

Med zdravljenjem z zdravilom EXJADE dojenje ni priporočljivo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste po jemanju zdravila EXJADE omotični, ne vozite in ne upravljajte nobenih naprav ali strojev, dokler se ne počutite spet normalno.

Zdravilo EXJADE vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečico, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo EXJADE

Zdravljenje z zdravilom EXJADE bo nadzoroval zdravnik z izkušnjami z zdravljenem preobremenitve z železom zaradi krvnih transfuzij.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila EXJADE vzeti

Odmerek zdravila EXJADE je pri vseh bolnikih odvisen od telesne mase. Vaš zdravnik bo izračunal odmerek, ki ga potrebujete, in vam bo povedal koliko vrečic boste vzeli vsak dan.

- Za bolnike, ki prejemajo redne transfuzije krvi, je običajni dnevni odmerek zdravila EXJADE v obliki zrnca na začetku zdravljenja 14 mg na kilogram telesne mase. Vaš zdravnik vam bo morda svetoval višji ali nižji začetni odmerek glede na vaše individualne potrebe zdravljenja.
- Za bolnike, ki ne prejemajo rednih transfuzij krvi, je običajni dnevni odmerek zdravila EXJADE v obliki zrnca na začetku zdravljenja 7 mg na kilogram telesne mase.
- Glede na vaš odziv na zdravljenje vam bo zdravnik kasneje prilagodil zdravljenje in vam morda zvišal ali znižal odmerek.
- Največji priporočeni dnevni odmerek zdravila EXJADE v obliki zrnca je:
 - 28 mg na kilogram telesne mase za bolnike, ki prejemajo redne transfuzije krvi,
 - 14 mg na kilogram telesne mase za odrasle bolnike, ki ne prejemajo rednih transfuzij krvi,
 - 7 mg na kilogram telesne mase za otroke in mladostnike, ki ne prejemajo rednih transfuzij krvi.

V nekaterih državah je deferasiroks lahko na voljo tudi v obliki disperzibilnih tablet drugih proizvajalcev. Če prehajate z uporabe takih disperzibilnih tablet na uporabo zdravila EXJADE v obliki zrnca, boste le tega jemali v drugačnem odmerku. Vaš zdravnik bo izračunal odmerek, ki ga potrebujete, in vam povedal, koliko vrečic z zrnca morate vzeti vsak dan.

Kdaj jemati zdravilo EXJADE

- Vzemite zdravilo EXJADE enkrat na dan, vsakodnevno in sicer približno ob istem času.
- Zrnca zdravila EXJADE vzemite bodisi z lahkim obrokom ali brez obroka.

Če boste jemali zdravilo EXJADE vsak dan ob istem času, tudi ne boste pozabili, kdaj ga morate vzeti.

Zrnca zdravila EXJADE je treba jemati tako, da celoten odmerek primešate mehki hrani, na primer jogurtu ali jabolčni kaši. Bolnik naj odmerek zaužije takoj in v celoti. Tako pripravljene odmerka ne smete shranjevati za kasnejšo uporabo.

Kako dolgo jemati zdravilo EXJADE

Z vsakodnevnim jemanjem zdravila EXJADE nadaljujte tako dolgo, kot vam je naročil vaš zdravnik. Gre za dolgotrajno zdravljenje, ki lahko traja mesece ali leta. Vaš zdravnik bo redno spremljal vaše stanje in preverjal, ali zdravljenje učinkuje v skladu s pričakovanji (glejte tudi poglavje 2: “Spremljanje vašega zdravljenja z zdravilom EXJADE”).

Če imate vprašanja o tem, kako dolgo jemati zdravilo EXJADE, se pogovorite s svojim zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila EXJADE, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč zdravila EXJADE ali je vaša zrnca pomotoma zaužil kdo drug, takoj pokličite zdravnika ali v bolnišnico. Zdravniku pokažite škatlo zdravila. Morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč. Morda bo prišlo do učinkov, kot so bolečine v trebuhu, driska, občutek slabosti in bruhanje, ter težav z ledvicami ali jetri, ki so lahko resne.

Če ste pozabili vzeti zdravilo EXJADE

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite isti dan, takoj ko se spomnite. Naslednji odmerek vzemite kot ponavadi. Naslednjega dne ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek zrnca.

Če ste prenehali jemati zdravilo EXJADE

Ne prenehajte jemati zdravila EXJADE, če vam tega ne naroči zdravnik. Če zdravilo prenehate jemati, se presežek železa ne bo več izločal iz vašega telesa (glejte tudi poglavje zgoraj “Kako dolgo jemati zdravilo EXJADE”).

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večinoma so ti neželeni učinki blagi do zmerni in izzvenijo v nekaj dneh do nekaj tednih zdravljenja.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravniško pomoč.

Ti neželeni učinki se pojavljajo občasno (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi) ali redko (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi).

- Če dobite hud izpuščaj ali pride do težav z dihanjem in omotičnosti ali otekanja pretežno v obraz in grlo/žrelo (znaki hude alergijske reakcije),
- če opazite kombinacijo katerih koli izmed naslednjih simptomov: izpuščaj, rdeča koža, mehurčast izpuščaj na ustnicah, obeh ali v ustih, luščenje kože, močno zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, povečane bezgavke (znaki hude kožne reakcije),
- če opazite izrazito zmanjšanje izločanja urina (znak težav z ledvicami),
- če pride do kombinacije znakov, kot so dremavost, bolečina v zgornjem desnem delu trebuha, porumenevanje ali rumena obarvanost kože ali oči in temna barva urina (znaki težav z jetri),
- če opazite, da imate težave z razmišljanjem, pomnjenjem podatkov ali reševanjem problemov, zmanjšano stopnjo pozornosti ali zavedanja ali postanete zelo zaspani in vam primanjkuje energije (znaki zvišane vrednosti amonijaka v krvi, kar je lahko povezano s težavami z jetri ali ledvicami in lahko vpliva na delovanje možganov),
- če bruhate kri in/ali imate črno blato,
- če vas pogosto boli trebuh, posebno po uživanju hrane ali po jemanju zdravila EXJADE,
- če vas pogosto muči zgaga,
- če pride do delne izgube vida,
- če pride do hude bolečine v zgornjem delu trebuha (vnetje trebušne slinavke),

prenehajte jemati to zdravilo in takoj obvestite svojega zdravnika.

Nekateri neželeni učinki lahko postanejo resni.

Ti neželeni učinki se pojavljajo občasno.

- če vaš vid postane nejasen ali zamegljen,
- če se vam poslabša sluh,

čimprej obvestite svojega zdravnika.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nepravilnosti v izvidih preiskav delovanja ledvic.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- prebavne težave, kot so slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, napihnjen trebuh, zaprtje, bolečine v želodcu
- izpuščaji
- glavobol
- nenormalni izvidi testov jetrne funkcije
- srbenje
- nenormalen izvid preiskave urina (beljakovine v urinu)

Če imate s katerim koli od navedenih učinkov resne težave, obvestite svojega zdravnika.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- omotičnost
- povišana telesna temperatura
- boleče grlo ali žrelo
- otekanje rok ali nog
- spremembe barve kože
- tesnoba (anksioznost)
- motnje spanja
- utrujenost

Če imate s katerim koli od navedenih učinkov resne težave, obvestite svojega zdravnika.

Pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

- zmanjšano število celic, ki so pomembne za strjevanje krvi, (trombocitopenija), zmanjšano število rdečih krvnih celic (poslabšanje anemije), zmanjšano število belih krvnih celic (nevtropenija) ali zmanjšano število vseh vrst krvnih celic (pancitopenija)
- izpadanje las
- ledvični kamni
- zmanjšano izločanje urina
- raztrganje stene želodca ali črevesa, ki je lahko zelo boleče in povzroči občutek slabosti
- hude bolečine v zgornjem delu trebuha (vnetje trebušne slinavke)
- nenormalna vsebnost kisline v krvi

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila EXJADE

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vrečici in škatli poleg oznak Uporabno do in EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Zdravila ne uporabljajte, če je ovojnina poškodovana ali opazite, da je bila že odprta.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo EXJADE

Učinkovina je deferasiroks.

- Ena vrečica zdravila EXJADE 90 mg zrnca vsebuje 90 mg deferasiroksa.
- Ena vrečica zdravila EXJADE 180 mg zrnca vsebuje 180 mg deferasiroksa.
- Ena vrečica zdravila EXJADE 360 mg zrnca vsebuje 360 mg deferasiroksa.

Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, krospovidon, povidon, magnezijev stearat, brezvoden koloidni silicijev dioksid, poloksamer. Obloga tablete vsebuje: hipromelozo, titanov dioksid (E171), makrogol (4000), smukec, indigotin (E132).

Izgled zdravila EXJADE in vsebina pakiranja

Zdravilo EXJADE zrnca je na voljo v obliki belih do skoraj belih zrn v vrečicah.

Eno pakiranje vsebuje 30 vrečic.

Morda na vašem trgu ni vseh navedenih jakosti.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>