

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

Pri preobremenitvi z železom zaradi transfuzij je potrebno drugačno odmerjanje kot pri sindromih talasemije, neodvisnih od transfuzij. Vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati zdravilo EXJADE, morajo poskrbeti, da bodo prejeli izobraževalno gradivo za zdravnike (Vodnik za zdravstvene delavce, ki vključuje tudi kontrolni seznam za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo) in se seznanili z vsebino tega gradiva.

Preobremenitev z železom zaradi transfuzij

Odmerke (v mg/kg telesne mase) je treba izračunati in zaokrožiti na najbližjo vrednost jakosti tablete.

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).

Začetni odmerki

Priporočeno je, da se zdravljenje prične po transfuziji približno 20 enot (približno 100 ml/kg) koncentriranih eritrocitov ali ob prisotnosti kronične preobremenitve z železom, ugotovljene s kliničnim spremljanjem (npr. vrednosti feritina v serumu >1000 µg/l) (glejte preglednico 1).

Preglednica 1 Priporočeni začetni odmerki pri preobremenitvi z železom zaradi transfuzij

Priporočeni začetni odmerek			
feritin v serumu		populacija bolnikov	priporočeni začetni odmerek
>1000 µg/l	ali	bolniki, ki so že prejeli približno 20 enot (približno 100 ml/kg) koncentriranih eritrocitov	14 mg/kg/dan
Druge možnosti začetnih odmerkov			
populacija bolnikov			alternativni začetni odmerek
bolniki, pri katerih ni treba znižati ravni železa v organizmu in prejemajo <7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov (približno <2 enoti/mesec pri odraslem). Bolnikov odziv je treba spremljati in v primeru, da ne pride do zadostne učinkovitosti, razmisliti o zvišanju odmerka.			7 mg/kg/dan
bolniki, pri katerih je treba znižati zvišano raven železa v organizmu in pri tem prejemajo >14 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov (približno >4 enote/mesec pri odraslem)			21 mg/kg/dan
bolniki, ki so ob zdravljenju z deferoksaminom že dobro urejeni			ena tretjina odmerka deferoksamina*
* To je začetni odmerek, ki je številčno enak eni tretjini odmerka deferoksamina (npr. bolnik, ki prejema 40 mg/kg/dan deferoksamina 5 dni na teden [ali ekvivalentno odmerjanje], 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 <14 mg/kg, je treba spremljati bolnikov odziv in v primerih, ko ni dosežena zadostna učinkovitost, 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 (glejte preglednico 2). Prilagajanje odmerka lahko poteka v korakih po 3,5 do 7 mg/kg/dan, prirediti jih je potrebno odzivu in ciljem zdravljenja posameznega bolnika (vzdrževanje ali zmanjševanje obremenitve z železom).

Preglednica 2 Priporočeno prilagajanje odmerkov pri preobremenitvi z železom zaradi transfuzij

Feritin v serumu (mesečno spremljanje)	Priporočeno prilagajanje odmerka
vztrajno >2500 µg/l in brez trenda zniževanja s časom	Odmerek zvišajte vsakih 3 do 6 mesecev v korakih po 3,5 do 7 mg/kg/dan. Najvišji dovoljen odmerek je 28 mg/kg/dan. Če je bolnik s hemosiderozo zelo slabo urejen ob zdravljenju z odmerki do 21 mg/kg/dan, verjetno tudi z nadaljnjim zviševanjem odmerka (do največ 28 mg/kg/dan) ne bo dosežena zadovoljiva urejenost in bo treba razmisliti o drugih možnih načinih zdravljenja. Če pri zdravljenju z odmerki nad 21 mg/kg/dan ni dosežena zadovoljiva urejenost, se ne sme nadaljevati zdravljenja s takimi odmerki, ampak je treba, kadar je le mogoče, razmisliti o alternativnih možnostih zdravljenja.
>1000 µg/l, a vztrajno ≤2500 µg/l s trendom zniževanja s časom	Pri bolnikih, ki prejema odmerke >21 mg/kg/dan, odmerek znižajte vsakih 3 do 6 mesecev v korakih po 3,5 do 7 mg/kg/dan, dokler ni dosežena ciljna vrednost od 500 do 1000 µg/l.
500 do 1000 µg/l (okvir ciljnih vrednosti)	Odmerek znižajte vsakih 3 do 6 mesecev v korakih po 3,5 do 7 mg/kg/dan za ohranjanje koncentracije feritina v serumu v okviru ciljnih vrednosti in zmanjševanje tveganja za prekomerno kelacijo.
vztrajno <500 µg/l	Razmislite o prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

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, kar je ekvivalentno odmerku 21 mg/kg pri uporabi filmsko obloženih tablet (264 bolnikov so spremljali povprečno 1 leto po postopnem zviševanju odmerka). Odmerki nad 28 mg/kg/dan niso priporočljivi, saj je na voljo le malo izkušenj z odmerki nad to vrednostjo (glejte poglavje 5.1).

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 odmerek od priporočenega odmerka za uporabo zdravila EXJADE v obliki disperzibilnih tablet (glejte poglavje 5.1).

Začetni odmerek

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 na dan.

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). Priporočeno prilagajanje odmerkov pri sindromih talasemije, ki niso odvisni od transfuzij, je povzeto v preglednici 3.

Preglednica 3 Priporočeno prilagajanje odmerkov pri sindromih talasemije, ki niso odvisni od transfuzij

Feritin v serumu (mesečno spremljanje)		Koncentracija železa v jetrih*	Priporočeno prilagajanje odmerka
vztrajno >2000 µg/l in brez trenda zniževanja	ali	≥7 mg Fe/g suhe teže	Odmerek zvišajte vsakih 3 do 6 mesecev v korakih po 3,5 do 7 mg/kg/dan, če bolnik zdravilo dobro prenaša. Najvišji dovoljen odmerek je 14 mg/kg/dan za odrasle in 7 mg/kg/dan za pediatrične bolnike. Odmerki nad 14 mg/kg/dan niso priporočljivi, saj z odmerki, ki presegajo navedeno vrednost, ni nobenih izkušenj pri bolnikih, ki imajo katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij.
≤2000 µg/l	ali	<7 mg Fe/g suhe teže	Pri bolnikih, zdravljenih z odmerki >7 mg/kg/dan, vsakih 3 do 6 mesecev odmerek znižajte v korakih po 3,5 do 7 mg/kg/dan do odmerka 7 mg/kg/dan (ali manj).
<300 µg/l	ali	<3 mg Fe/g suhe teže	Ko je dosežena zadovoljiva raven železa v telesu, je treba zdravljenje zaključiti.
O ponovnem zdravljenju bolnikov, pri katerih se znova pojavi kopičenje železa potem, ko so dosegli zadovoljivo raven železa v telesu, ni na voljo nobenih podatkov, zato ponovnega zdravljenja ni mogoče priporočati.			
*Merjenje koncentracije železa v jetrih (LIC-Measurement of liver iron concentration) je metoda izbora pri določanju preobremenitve z železom.			

Tako pri odraslih kot pri pediatričnih bolnikih brez izmerjene koncentracije železa v jetrih in s koncentracijo feritina v serumu ≤2000 µg/l odmerek zdravila EXJADE v obliki filmsko obloženih tablet ne sme preseči 7 mg/kg/dan.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (stari ≥65 let)

Priporočeno odmerjanje za starejše je enako zgoraj opisanemu. V kliničnih študijah je pri starejših bolnikih pogostejše 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 odmerek.

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/dan. 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 pripravljenega 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 $<60 \text{ ml/min}$.

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 kislinško-baznega neravnovesja znan zaplet. Pri navedenih skupinah bolnikov je potreben nadzor kislinško-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 prejemali 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 4 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), <i>če je znižanje navedenih parametrov ledvične funkcije prisotno pri dveh zaporednih obiskih in ga ni mogoče pripisati drugim vzrokom</i>			
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 5 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).

Podatkov pri otrocih s talasemijo, neodvisno od transfuzij, je zelo malo (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 prejemali 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. Bolnikom, 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 prejemali 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 µg/l (če gre za preobremenitev z železom zaradi transfuzij) oziroma pod 300 µg/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 treh 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 odmere zdravila EXJADE.

V mehanistični študiji za določanje stopnje enterohepatičnega kroženja jeolestiramin 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-% 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 klopazin 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 strojev 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 6

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
neznana pogostnost:	pancitopenija ¹ , trombocitopenija ¹ , poslabšanje anemije ¹ , nevtropenija ¹
Bolezni imunskega sistema	
neznana pogostnost:	preobčutljivostne reakcije (med drugim anafilaktične reakcije in angioedem) ¹
Presnovne in prehranske motnje	
neznana pogostnost:	metabolična acidoza ¹
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 spontanah 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 deferasiroksom, 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 bolezni žolčevodov. Kot pri drugih vrstah zdravljenja s kelatorji železa, so tudi pri bolnikih, zdravljenih z deferasiroksom, občasno opazili izgubo sluha za visoke frekvence in motnjavo leče (zgodnje katarakte) (glejte poglavje 4.4).

Očistek kreatinina pri preobremenitvi z železom zaradi transfuzij krvi

V retrospektivni metaanalizi podatkov 2102 odraslih in pediatričnih bolnikov z beta talasemijo in s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij krvi, ki so jih zdravili z deferasiroksom 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=1142). 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 treh kliničnih študijah rast in spolno dozorevanje pediatričnih bolnikov, zdravljenih z deferasiroksom 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 deferasiroks 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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

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 deferoksamin v obliki disperzibilnih tablet.

Na osnovi predkliničnih in kliničnih študij je postalo razvidno, da je deferoksamin v obliki disperzibilnih tablet lahko prav tako učinkovit kot deferoksamin, če se ga uporablja v razmerju odmerkov 2:1 (to je odmerek deferoksamina v obliki disperzibilnih tablet, ki je številčno enak polovici odmerka deferoksamina). Za odmerjanje deferoksamina v obliki filmsko obloženih tablet je mogoče uporabiti razmerje odmerkov 3:1 (to je odmerek deferoksamina 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 deferoksamin 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 deferoksamin 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 deferoksamin 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 opažali 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 deferoksamina v obliki zrnc 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 deferoksamin. 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 deferoksamin v obliki disperzibilnih tablet, in 86,84 % v skupini bolnikov, ki je jemala deferoksamin v obliki zrnc, 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 $\mu\text{g/l}$ [95-% IZ: -517,40; 174,36] za disperzibilne tablete in 4,84 $\mu\text{g/l}$ [95-% IZ: -333,58; 343,27] za zrnca, razlika v srednji vrednosti [zrnca] 176,36 $\mu\text{g/l}$ [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 zrnc oziroma uporabo deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet. Varnostni profil pri uporabi zdravila v obliki zrnc 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 $\mu\text{g/l}$ pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet (z začetnim odmerkom 10 mg/kg/dan) in se zvišala za 115 $\mu\text{g/l}$ pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($p < 0,001$).

V 5-letni opazovalni študiji, ki je vključevala 45 pediatričnih bolnikov, ki so bili stari od 10 do manj kot 18 let in so imeli katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij, in preobremenitev z železom ter so prejeli deferasiroks, niso ugotovili novih varnostnih pomislov glede dolgotrajne uporabe. Analiza podatkov študije nakazuje, da deferasiroks v tej starostni skupini pediatričnih bolnikov ne vpliva na rast ali spolni razvoj, vendar je pri interpretaciji rezultatov zaradi majhnega števila bolnikov in omejenega obsega razpoložljivih podatkov potrebna previdnost.

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-% 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-% 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

27. november 2025

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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