

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EXJADE 125 mg диспергиращи се таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 125 mg деферазирокс (*deferasirox*).

Този продукт съдържа лактоза. За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергираща се таблетка

Почти бели, кръгли, плоски таблетки със скосени ръбове и отпечатани (NVR от едната страна и J 125 от другата).

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

EXJADE е показан за лечение на хронично свръхобременяване с желязо поради чести кръвопреливания ( $\geq 7$  ml/kg/месец еритроцитна маса) при пациенти с бета таласемия майор на възраст на и над 6 години.

EXJADE е показан също за лечение на хронично свръхобременяване с желязо поради кръвопреливания, когато лечението с дефероксамин е противопоказано или недостатъчно при следните групи пациенти:

- при пациенти с други видове анемии,
- при пациент на възраст от 2 до 5 години,
- при пациенти с бета таласемия майор със свръхобременяване с желязо поради нечести кръвопреливания ( $< 7$  ml/kg/месец еритроцитна маса).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с EXJADE трябва да се започва и поддържа от лекари с опит в лечението на хроничното свръхобременяване с желязо поради кръвопреливания. Препоръчва се лечението да се започне след трансфузия на приблизително 20 единици (около 100 ml/kg) еритроцитна маса, или ако от клиничното проследяване има доказателства за хронично свръхобременяване с желязо (напр. серумен феритин  $> 1\,000$   $\mu\text{g/l}$ ). Дозите (в mg/kg) трябва да се изчисляват и закръглят към най-близката разфасовка на таблетките.

Целите на лечението с хелатори на желязото са да се отстрани количеството, приложено с трансфузиите желязо, и ако се налага, да се намали съществуващото натоваарване с желязо.

#### Начална доза

Препоръчаната начална доза на EXJADE е 20 mg/kg телесно тегло.

При пациентите, които се нуждаят от понижаване на повишените нива на желязото в организма и които получават също повече от 14 ml/kg/месец еритроцитна маса (приблизително  $> 4$  единици/месец за възрастни), може да се има предвид начална дневна доза от 30 mg/kg.

При пациентите, които не се нуждаят от понижение на повишените нива на желязото в организма и които получават също по-малко от 7 ml/kg/месец еритроцитна маса (приблизително <2 единици/месец за възрастни), може да се има пред вид начална дневна доза от 10 mg/kg. Трябва да се проследява клиничния отговор и трябва да се обмисли повишение на дозата, ако не се получи достатъчна ефикасност (вж. точка 5.1).

При пациентите, които вече имат добър терапевтичен отговор на дефероксамин, може да се има предвид начална доза на EXJADE, която числено е наполовина от дозата на дефероксамин (напр. пациент, получаващ 40 mg/kg/ден от дефероксамин 5 дни в седмицата (или еквивалентна доза) могат да преминат на начална дневна доза от 20 mg/kg/ден от EXJADE). Когато това води до дневна доза под 20 mg/kg телесно тегло, трябва да се проследява отговора на пациента и да се обмисли повишение на дозата, ако не се получи достатъчна ефикасност (вж. точка 5.1).

#### Поддържаща доза

Препоръчва се серумният феритин да се проследява всеки месец и дозата на EXJADE да се променя, ако е необходимо, на всеки 3 до 6 месеца въз основа на тенденцията в серумния феритин. Промените в дозата могат да се правят на стъпки от 5 до 10 mg/kg и трябва да са съобразени с отговора на пациента и терапевтичните цели (поддържане или понижение на количеството на желязото). При пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с дози от 30 mg/kg (т.е. нивата на серумния феритин са трайно над 2 500 µg/l и не показват тенденция към понижение с течение на времето) могат да се обмислят дози от 40 mg/kg. Наличността на дългосрочни данни, свързани с ефикасността и безопасността на EXJADE при дози над 30 mg/kg понастоящем е ограничена (264 пациенти, проследявани средно за 1 година след повишаване на дозата). Ако е постигнат много слаб контрол на хемосидерозата с дози от 30 mg/kg, с допълнително повишаване на дозата (до максимална доза от 40 mg/kg) може да не се постигне задоволителен контрол и да се наложи обмисляне на алтернативни методи на лечение. Ако не се постигне задоволителен контрол с дози над 30 mg/kg, лечението с такива дози не трябва да се продължава, а трябва да се обмислят алтернативни варианти за лечение, когато е възможно. Дози над 40 mg/kg не се препоръчват, тъй като има ограничен опит с дозите над това ниво.

При пациентите, лекувани с дози по-високи от 30 mg/kg, при постигане на контрол (т.е. нива на серумен феритин трайно под 2 500 µg/l и показващи тенденция към понижение с течение на времето) трябва да се обмисли стъпаловидно намаляване на дозата с 5 до 10 mg/kg. При пациентите, при които нивата на серумния феритин са достигнали прицелните стойности (обикновено между 500 и 1 000 µg/l) трябва да се обмисли стъпаловидно намаляване на дозата с 5 до 10 mg/kg с цел запазване на нивата на серумния феритин в рамките на прицелния диапазон. Ако серумният феритин трайно спада под 500 µg/l трябва да се обмисли прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

#### Приготвяне

EXJADE трябва да се приема веднъж дневно на гладно поне 30 минути преди хранене, за предпочитане по едно и също време всеки ден (вж. точки 4.5 и 5.2). Таблетките се диспергират чрез разбъркване в чаша вода или сок от портокал или ябълка (100 до 200 ml) докато се получи фина суспензия. След като се погълне суспензията, остатъкът трябва да се разтвори повторно в малък обем вода или сок и да се погълне. Таблетките не трябва да се дъвчат или поглъщат цели (вж. също точка 6.2).

#### Пациенти в старческа възраст (>65 годишна възраст)

Препоръките за дозиране при пациенти в напреднала възраст са същите като описаните по-горе. В хода на клиничните проучвания пациентите в старческа възраст получават по-често нежелани реакции, отколкото по-младите пациенти (по-специално диария) и трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на нежелани събития, които могат да изискват коригиране на дозата.

#### Деца (2 до 17 годишна възраст)

Препоръките за дозиране при деца са същите както при възрастни пациенти. Промените в теглото на децата с времето трябва да се имат предвид, когато се изчислява дозата. При деца на възраст между 2 и 5 години експозицията е по-ниска отколкото при възрастни (вж. точка 5.2). Тази възрастова група може следователно да налага по-високи дози отколкото са необходими при възрастни. Въпреки това началната доза трябва да е същата като при възрастни, последвана от индивидуално титриране.

#### Пациенти с бъбречно увреждане

EXJADE не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане и е противопоказан при пациенти с изчислен креатининов клирънс  $<60$  ml/min (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Пациенти с чернодробно увреждане

EXJADE не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане и трябва да се използва предпазливо при такива пациенти. Тези препоръки за начално дозиране при пациенти с чернодробно увреждане са същите като описаните по-горе. Чернодробната функция при всички пациенти трябва да се проследява преди лечението, на всеки 2 седмици през първия месец и след това всеки месец (вж. точка 4.4).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Комбинацията с други видове хелираща терапия за желязо, тъй като безопасността на такива комбинации не е установена (вж. точка 4.5).

Пациенти с изчислен креатининов клирънс  $<60$  ml/min.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Бъбречна функция:

EXJADE е проучван само при пациенти с изходен серумен креатинин в рамките на референтните граници за възрастта.

При клиничните проучвания повишения на серумния креатинин с  $>33\%$  в  $\geq 2$  последователни определяния, понякога над горната референтна граница, възникват при около 36% от пациентите. Тези повишения са дозозависими. При около две трети от пациентите, показващи повишение на серумния креатинин е наблюдаван обратен спад под 33% ниво без адаптиране на дозата. При останалата трета повишаванията на серумния креатинин не винаги отговарят на понижаване на дозата или на спирането ѝ. Случаи на остра бъбречна недостатъчност са съобщени при употребата на EXJADE след пускането на пазара (вж. точка 4.8). При част от съобщенията по време на постмаркетинговия период случаи, влошаването на бъбречната функция е довело до бъбречна недостатъчност, изискваща временна или постоянна диализа.

Причините за покачванията на серумния креатинин не са изяснени. Следователно трябва да се обръща особено внимание на проследяването на серумния креатинин при пациентите, които получават като съпътстваща терапия лекарства, които потискат бъбречната функция и при пациентите, които получават високи дози EXJADE и/или по-редки кръвопреливания ( $<7$  ml/kg/месец еритроцитна маса или  $<2$  единици/месец при възрастни). Въпреки че в хода на клиничните проучвания при увеличаване на дозите над 30 mg/kg не се наблюдава нарастване на бъбречните нежеланите събития, повишаване на риска от възникване на бъбречни нежелани събития при EXJADE в дози над 30 mg/kg не може да се изключи.

Препоръчва се серумният креатинин да бъде оценен двукратно преди започване на терапията. **Серумният креатинин, креатининовият клирънс** (изчислени по формулата на Cockcroft-Gault или по MDRD формулата при възрастни или по формулата на Schwartz при деца) и/или плазмените нива на цистатин С **трябва да се проследяват ежеседмично през първия месец след започване или промяна на терапията с EXJADE и ежемесечно след това.** Пациентите с анамнеза за бъбречни заболявания и пациентите, които получават лекарствени продукти, които потискат бъбречната функция, може да са изложени на по-голям риск от усложнения. Трябва да се обърне внимание за поддържане на адекватна хидратация на пациентите, които развият диария или повръщане.

При възрастни пациенти дневната доза може да бъде намалена с 10 mg/kg, ако на две последователни визити се наблюдават повишение на серумния креатинин с >33% над средния от измерванията преди лечението и понижения на изчисления креатининов клирънс под долната референтна граница (<90 ml/min) и не могат да се припишат на други причини (вж. точка 4.2). При деца дозата може да се понижи с 10 mg/kg, ако изчисленият креатининов клирънс се понижи под долната референтна граница (<90 ml/min) и/или нивата на серумния креатинин се повишат над горната референтна граница за възрастта на две последователни визити.

След понижение на дозата при възрастни пациенти и деца лечението трябва да се спре, ако се наблюдава повишение на серумния креатинин >33% над средния от измерванията преди лечението и/или изчисленият креатининов клирънс спадне под долната референтна граница. Лечението може да се започне отново в зависимост от индивидуалните клинични обстоятелства.

Съобщава се за случаи на бъбречна тубулопатия предимно при деца и юноши с бета-таласемия, лекувани с EXJADE. Изследвания за протеинурия трябва да се извършват ежемесечно. При нужда могат също да се проследяват допълнителни маркери за бъбречната тубулна функция (напр. глюкозурия при недиагетици и ниски серумни нива на калия, фосфатите, магнезия или уратите, фосфатурия, аминокиселинурия). Понижение на дозата или спирането ѝ може да се обсъжда, ако има нарушения в нивата на тубулните маркери и/или ако това е клинично показано.

Ако, независимо от понижението на дозата или спирането, серумният креатинин остане значително повишен и има също персистираща патологична промяна в друг маркер за бъбречна функция (напр. протеинурия, синдром на Fanconi), пациентът трябва да се насочи към специалист по бъбречни заболявания и може да се имат предвид допълнителни специализирани изследвания (като бъбречна биопсия).

#### Чернодробна функция:

Наблюдават се повишения на чернодробните функционални тестове при пациенти, лекувани с EXJADE. В постмаркетинговия период има съобщения за случаи на чернодробна недостатъчност, понякога с фатален край, при пациенти, лекувани с EXJADE. Повечето от съобщенията за възникнала чернодробна недостатъчност са свързани с пациенти със значителен брой заболявания, включително предшестваща чернодробна цироза. Въпреки това не може да се отхвърли значението на EXJADE като допринасящ или влошаващ състоянието фактор (вж. точка 4.8).

Препоръчва се изследване на серумните трансминази, билирубина и алкалната фосфатаза преди започване на лечението, на всеки 2 седмици през първия месец от лечението и на всеки месец след приключване на лечението. Ако има персистиращо и прогресиращо повишение на нивата на серумните трансминази, които не могат да се припишат на други причини, EXJADE трябва да се спре. След като се изясни причината за патологичните промени в чернодробните функционални тестове или след връщане към нормалните нива може да се има предвид предпазливо повторно започване на лечението с по-ниска доза, последвано от постепенно повишение на дозата.

EXJADE не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане, тъй като не е проучван при такива пациенти. Лечение е започвано единствено при пациенти с изходни нива на трансминазите до 5 пъти над горната референтна граница (вж. точка 5.2).

При пациенти, при които очакваната продължителност на живота не е голяма (напр. при високорисков миелодиспластичен синдром), особено когато съпътстващи заболявания могат да повишат риска от поява на нежелани събития, ползите от EXJADE могат да бъдат ограничени и да не превъзхождат рисковете. Вследствие на това, не се препоръчва лечение с EXJADE при такива пациенти.

Необходимо е повишено внимание при пациентите в старческа възраст поради по-високата честота на нежелани реакции (по-специално диария).

Съобщава се за поява на язви и кървене от горните отдели на гастроинтестиналния тракт при пациенти, включително деца и подрастващи, получаващи EXJADE. При част от пациентите се наблюдават множествени язви (вж. точка 4.8). Има съобщения за случаи на фатални гастроинтестинални хеморагии, особено при пациенти в старческа възраст със злокачествени хематологични заболявания и/или нисък брой на тромбоцитите. По време на лечението с EXJADE лекуващите лекари и пациентите трябва да бъдат нащрек за признаци и симптоми на стомашно-чревна язва или кървене от страна на гастроинтестиналния тракт и да имат готовност своевременно да започнат по-нататъшно изследване или лечение, в случай че заподозрат наличието на сериозна нежелана реакция от страна на гастроинтестиналния тракт. Необходимо е повишено внимание при пациенти, които приемат EXJADE едновременно с вещества с изявен улцерогенен потенциал, като НСПВС, кортикостероиди или перорални бифосфонати, при пациенти, получаващи антикоагуланти, както и при пациенти с тромбоцити под  $50\,000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/\text{l}$ ) (вж. точка 4.5).

По време на лечението с EXJADE може да се появят кожни обриви. В повечето случаи обривите отзвучават спонтанно. Когато се налага прекъсване на лечението, след отшумяване на обрива то може да се възобнови с по-ниска доза, последвана от постепенно повишаване на дозата. При тежките случаи това възобновяване може да се проведе в комбинация с кратък период на приложение на перорални кортикостероиди.

Случаи на сериозни реакции на свръхчувствителност (като анафилактичен шок и ангиоедем) са съобщени при пациенти, получаващи EXJADE, като началото на реакцията при повечето от случаите, настъпва през първия месец от лечението (вж. точка 4.8). Ако възникнат такива реакции, приемът на EXJADE трябва да бъде преустановен и да се осигури адекватна медицинска помощ.

Съобщават се слухови (отслабен слух) и очни (помътняване на лещата) нарушения (вж. точка 4.8). Препоръчва се преглед на слуха и зрението (включително фундоскопия) преди започване на лечението и на редовни интервали след това (всеки 12 месеца). Ако по време на лечението се забележат нарушения, може да се има предвид понижение или спиране на дозата.

По време на постмаркетинговия период се съобщава за поява на левкопения, тромбоцитопения или панцитопения, или агравирание на тези цитопении при пациенти на лечение с EXJADE. Повечето от пациентите са имали предхождащи хематологични заболявания, които често са били свързани с костномозъчна недостатъчност. Независимо от това, допринасящата или агравиреща роля не може да се изключи. Необходимо е да се обмисли прекъсване на лечението при пациенти, които развият необяснима цитопения.

Препоръчва се ежемесечно проследяване на серумния феритин, за да се оцени отговора на пациента към терапията (вж. точка 4.2). Ако серумният феритин спада трайно под  $500\ \mu\text{g/l}$ , трябва да се обмисли спиране на лечението.

Резултатите от изследванията на серумния креатинин, серумния феритин и серумните трансминази трябва да се записват и редовно да се оценяват за наличие на тенденции. Резултатите трябва също да се отбелязват в предоставената книжка на пациента.

В едно клинично проучване растежът и половото развитие на децата, лекувани с EXJADE в продължение на 5 години, не се повлияват. Въпреки това като обща предпазна мярка при лечението на деца със свръхобременяване с желязо поради кръвопреливане, телесното тегло, ръста и половото развитие трябва да се проследяват на редовни интервали (всеки 12 месеца).

Сърдечната дисфункция е известно усложнение на тежкото свръхобременяване с желязо. По време на дългосрочното лечение с EXJADE трябва да се проследява сърдечната функция при пациентите с тежко свръхобременяване с желязо.

Таблетките съдържат лактоза (1,1 mg лактоза за всеки mg от деферазирокс). Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит, глюкозо-галактозна малабсорбция или тежък лактазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

Не се препоръчва едновременната употреба на деферазирокс със съдържащи алуминий антиацидни продукти. Необходимо е повишено внимание, когато деферазирокс се комбинира с мощни индуктори на UDP-глюкуронозил трансферазата (УГТ) или със субстрати на CYP2C8 (вж. точка 4.5).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Едновременното приложение на EXJADE и съдържащи алуминий антиацидни продукти не е изследвано насочено. Въпреки че деферазирокс има по-нисък афинитет към алуминия отколкото към желязото, не се препоръчва да се приемат таблетки EXJADE със съдържащи алуминий антиацидни продукти (вж. точка 4.4).

Бионаличността на деферазирокс се повишава в различна степен, ако се приема с храната. Следователно EXJADE трябва да се приема на гладно поне 30 минути преди хранене, за предпочитане по едно и също време всеки ден (вж. точки 4.2 и 5.2).

Метаболизмът на деферазирокс зависи от УГТ ензимите. В проучване при здрави доброволци едновременното прилагане на EXJADE (еднократно приложена доза от 30 mg/kg) и мощния УГТ индуктор, рифампицин, (многократно приложена доза от 600 mg/ден) води до намаляване на експозицията на деферазирокс с 44% (90% CI: 37% - 51%). Следователно, едновременното прилагане на EXJADE с мощен УГТ индуктор (т.е. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ритонавир) може да доведе до понижаване на ефикасността на EXJADE (вж. точка 4.4). Серумният феритин на пациента трябва да се проследява по време и след комбинацията и дозата на EXJADE трябва да се промени, ако е необходимо.

В проучване сред здрави доброволци едновременното приложение на EXJADE и мидазолам (субстрат на CYP3A4) води до намаляване на експозицията на мидазолам с 17% (90% CI: 8% - 26%). В клинична обстановка е възможно ефектът да бъде по-явно изразен. Следователно, поради възможността от понижаване на ефикасността е необходимо да се внимава при прилагане на деферазирокс в комбинация със субстанции, които се метаболизират чрез CYP3A4 (като например циклоспорин, симвастатин, хормонални контрацептиви, бепридил, ерготамин).

Безопасността на EXJADE в комбинация с други хелатори на желязото не е установена. Затова той не трябва да се комбинира с други видове хелираща терапия (вж. точка 4.3).

Не се наблюдават никакви взаимодействия между EXJADE и дигоксин при здрави възрастни доброволци.

В проучване сред здрави доброволци едновременното прилагане на деферазирокс, като умерен CYP2C8 инхибитор (30 mg/kg/ден), и репаглинид – CYP2C8 субстрат, прилаган в еднократна доза от 0,5 mg, повишава AUC и C<sub>max</sub> на репаглинид съответно с около 2,3 пъти (90% CI [2,03-2,63]) и 1,6 пъти (90% CI [1,42-1,84]). Тъй като лекарственото взаимодействие при доза по-висока от 0,5 mg репаглинид не е установено, едновременната употреба на деферазирокс и репаглинид трябва да се избягва. Ако комбинацията е наложителна, трябва да се провежда внимателно клинично наблюдение и проследяване на кръвната захар (вж. точка 4.4). Не може да се изключи взаимодействие между деферазирокс и други субстрати на CYP2C8 като паклитаксел (вж. точка 4.4)..

Едновременното приложение на EXJADE и витамин С не е изследвано насочено. Дозите на витамин С до 200 mg на ден не са свързани с нежелани последици.

Едновременното прилагане на EXJADE с вещества с познат улцерогенен потенциал, като НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина във високи дози), кортикостероиди или перорални бифосфонати може да повиши риска от гастроинтестинална токсичност (вж. точка 4.4). Едновременното прилагане на EXJADE с антикоагуланти може също така да повиши риска от гастроинтестинален кръвоизлив. Необходимо е внимателно клинично проследяване при комбиниране на деферазирокс с тези вещества.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### Бременност

За деферазирокс няма клинични данни за експозирани бременности. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при токсични за майката дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Като предпазна мярка се препоръчва EXJADE да не се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

##### Кърмене

При проучванията върху животни е доказано, че деферазирокс се екскретира бързо и в значителна степен в кърмата на майката. Не се наблюдава никакъв ефект върху поколението. Не е известно дали деферазирокс се екскретира в човешката кърма. Не се препоръчва кърмене докато се приема EXJADE.

##### Фертилитет

Липсват данни за фертилитета при хора. При животни не се откриват нежелани реакции върху фертилитета на мъжките и женските индивиди (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите на EXJADE върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, имащи нечестата нежелана реакция на замаяност трябва да подхождат предпазливо при шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Най-честите реакции, съобщавани по време на хронично лечение с EXJADE при възрастни пациенти и деца, включват стомашно-чревни нарушения при около 26% от пациентите (главно гадене, повръщане, диария или коремни болки) и кожен обрив при около 7% от пациентите. Диарията се съобщава по-често при деца на възраст от 2 до 5 години отколкото при по-възрастни пациенти. Тези реакции са дозозависими, предимно леки до умерено тежки, по правило преходни и повечето отзвучават дори, ако лечението се продължи.



По време на клиничните проучвания повишения на серумния креатинин от >33% на  $\geq 2$  последователни измервания, понякога над горната референтна граница, възникват при около 36% от пациентите. Те са дозозависими. Около две трети от пациентите, показващи повишение на серумния креатинин се връщат под нивото от 33% без промяна на дозата. При оставащата трета повишението на серумния креатинин не винаги отговаря на понижението или спирането на дозата. Всъщност, в някои случаи, се наблюдава само стабилизиране на стойностите на серумния креатинин след понижаване на дозата (вж. точка 4.4).

Жлъчни камъни и свързани билиарни нарушения се съобщават при около 2% от пациентите. Повишения на серумните трансаминази се съобщават като нежелана лекарствена реакция при 2% от пациентите. Повишенията на трансаминазите повече от 10 пъти над горната референтна граница, които предполагат хепатит, не са чести (0,3%). По време на постмаркетинговия опит с EXJADE се съобщава за случаи на чернодробна недостатъчност, особено при пациенти с предшестваща чернодробна цироза (вж. точка 4.4). Както при останалите видове хелираща терапия за желязо, загуба на слух за високите честоти и помътняване на лещата (ранна катаракта) се наблюдават нечесто при пациентите, лекувани с EXJADE (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са подредени по-долу съобразно следния принцип: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1.

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
С неизвестна честота:	Панцитопения <sup>1</sup> , тромбоцитопения <sup>1</sup>
<b>Нарушения на имунната система</b>	
С неизвестна честота:	Реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия и ангиоедем) <sup>1</sup>
<b>Психични нарушения</b>	
Нечести:	Тревожност, нарушения на съня
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести:	Главоболие
Нечести:	Замаяност
<b>Нарушения на очите</b>	
Нечести:	Ранна катаракта, макулопатия
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Нечести:	Загуба на слуха
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Нечести:	Фаринго-ларингеална болка
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Чести:	Диария, запек, повръщане, гадене, коремни болки, подуване на корема, диспепсия
Нечести:	Гастроинтестинален кръвоизлив, стомашна язва (включително множествени язви), язва на дванадесетопръстника, гастрит
Редки:	Езофагит
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Чести:	Повишаване на трансаминазите
Нечести:	Хепатит, холелитиаза
С неизвестна честота:	Чернодробна недостатъчност <sup>1</sup>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Чести:	Обрив, сърбеж
Нечести:	Нарушена пигментация
С неизвестна честота:	Левкоцитокластичен васкулит <sup>1</sup> , уртикария <sup>1</sup> , еритема мултиформе <sup>1</sup> , алопеция <sup>1</sup>
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Много чести:	Повишен креатинин в кръвта
Чести:	Протеинурия
Нечести:	Бъбречна тубулопатия (придобит синдром на Fanconi), глюкозурия
С неизвестна честота:	Остра бъбречна недостатъчност <sup>1</sup>
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Нечести:	Пирексия, оток, умора

<sup>1</sup> Нежелани реакции, съобщени по време на постмаркетинговия опит. Те са обобщени от спонтанни съобщения, за които не винаги е възможно надеждно да се установи честотата или причинно-следствената връзка с експозицията на лекарствения продукт.

#### 4.9 Предозиране

Съобщени са случаи на предозиране (2-3 пъти над предписаната доза за няколко седмици). В един от случаите, това е довело до субклиничен хепатит, който е отзвучал след преустановяване на приема. Единичните дози 80 mg/kg при пациенти с таласемия и свръхобременяване с желязо причиняват леки гадене и диария.

Острите признаци на предозиране може да включват гадене, повръщане, главоболие и диария. Предозирането може да се лекува чрез предизвикване на повръщане или чрез стомашна промивка и чрез симптоматично лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Желязо хелиращ лекарствен продукт, АТС код: V03AC03

Деферазирокс е перорален хелатор, който е високоселективен за желязо (III). Той е тризъб лиганд, който свързва желязото с висок афинитет в отношение 2:1. Деферазирокс увеличава екскрецията на желязото предимно с фецеса. Деферазирокс има нисък афинитет към цинка и медта и не причинява постоянно ниски серумни нива на тези метали.

При едно метаболитно проучване на желязното равновесие на възрастни пациенти с таласемия със свръхобременяване с желязо EXJADE в дневни дози от 10, 20 и 40 mg/kg индуцира средна нетна екскреция съответно на 0,119, 0,329 и 0,445 mg Fe/kg телесно тегло/ден.

EXJADE е изследван при 411 възрастни (на възраст  $\geq 16$  години) и 292 деца (на възраст от 2 до <16 години) с хронично свръхобременяване с желязо поради кръвопреливания. От децата 52 са на възраст от 2 до 5 години. Основните заболявания, налагащи преливане, включват бета-таласемия, сърповидно-клетъчна анемия и други наследствени и придобити анемии (миелодиспластични синдроми, синдром на Diamond-Blackfan, апластична анемия и други много редки анемии).

Ежедневното лечение в дози от 20 и 30 mg/kg за една година при често трансфузирани възрастни пациенти и деца с бета-таласемия води до понижение на показателите за желязото в организма. Чернодробните концентрации на желязо са понижени със съответно около -0,4 и -8,9 mg Fe/g черен дроб (биопсично сухо тегло (ст)) средно, а серумният феритин е понижен със съответно около -36 и -962  $\mu\text{g/l}$  средно. В същите дози отношенията на екскрецията на желязо: приемът на желязо е съответно 1,02 (показващо нетния железен баланс) и 1,67 (показващо нетното отделяне на желязо). EXJADE индуцира сходни отговори при пациентите със свръхобременяване с желязо с други видове анемия. Дневните дози от 10 mg/kg за една година може да поддържат нивата на чернодробното желязо и серумния феритин и индуцират нетен железен баланс при пациентите, получаващи редки преливания или обменни преливания. Серумният феритин, оценен чрез ежемесечно проследяване, отразява промените в концентрациите на чернодробното желязо, което показва, че тенденциите в серумния феритин може да се използват за проследяване на отговора към терапията. Ограничените клинични данни (29 пациенти с нормална сърдечна функция в началото) с MRI показват, че лечението с EXJADE 10-30 mg/kg/ден за 1 година може също да понижи нивата на желязото в сърцето (средно MRI T2\*повишение от 18,3 до 23,0 милисекунди).

Главният анализ на основното сравнително проучване при 586 пациенти, страдащи от бета-таласемия и свръхобременяване с желязо поради преливане не показва не - инфериорност на EXJADE спрямо дефероксамин в анализа на общата група пациенти. От *post-hoc* анализа на това проучване изглежда, че в подгрупата на пациентите с чернодробни концентрации на желязото  $\geq 7$  mg Fe/g ст, лекувани с EXJADE (20 и 30 mg/kg) или дефероксамин (35 до  $\geq 50$  mg/kg), са постигнати критериите за не - инфериорност -. Въпреки това при пациентите с чернодробна концентрация на желязо <7 mg Fe/g ст, лекувани с EXJADE (5 и 10 mg/kg) или дефероксамин (20 до  $\geq 35$  mg/kg), не - инфериорност не е установена поради нееквивалентност в дозирането на двата хелатора. Тази нееквивалентност възниква, тъй като на пациентите на дефероксамин е било позволено да останат на своята доза от преди проучването, дори ако тя е била по-висока от определената от протокола доза. В това пилотно проучване са участвали петдесет и шест пациенти на възраст под 6 години като 28 са получавали EXJADE.

От предклиничните и клиничните проучвания изглежда, че EXJADE може да е толкова активен, колкото дефероксамин, когато се използва в дозово съотношение 2:1 (т.е. доза на EXJADE, която числено е на половина от дозата на дефероксамин). Въпреки това тези препоръки за дозиране не са оценени проспективно при клинични проучвания.

Освен това при пациентите с чернодробна концентрация на желязото  $\geq 7$  mg Fe/g ст с различни видове редки анемии или сърповидно-клетъчна анемия EXJADE в доза до 20 и 30 mg/kg води до понижение на чернодробната концентрация на желязото и на серумния феритин, които са сравними с получените при пациенти с бета таласемия.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Деферазирокс се абсорбира след перорално приложение със средно време до максималната плазмена концентрация ( $t_{max}$ ) от около 1,5 до 4 часа. Абсолютната бионаличност (AUC) на деферазирокс от EXJADE таблетки е около 70% в сравнение с интравенозната доза. Общата експозиция (AUC) е приблизително удвоена, ако се приема заедно с богата на мазнини закуска (>50% съдържание на мазнини). Бионаличността (AUC) на деферазирокс е умерено (приблизително 13-25%) повишена, когато се приема 30 минути преди хранене с нормално или високо съдържание на мазнини.

### Разпределение

Деферазирокс се свързва във висока степен (99%) с плазмените белтъци, почти изцяло със серумния албумин, и има малък обем на разпределение от приблизително 14 литра при възрастни.

### Биотрансформация

Глюкуронирането е главният метаболитен път за деферазирокс с последваща билиарна екскреция. Вероятно е съществуването на деконюгиране на глюкуронидите в червата и последваща реабсорбция (ентерохепатален цикъл): в проучване при здрави доброволци прилагането на колестирамин след еднократно прилагане на деферазирокс води до 45% понижение на експозицията на деферазирокс (AUC).

Деферазирокс се глюкуронира главно от UGT1A1 и в по-малка степен от UT1A3.

Катализираният от CYP450 (оксидативен) метаболизъм на деферазирокс изглежда е минимален при хора (около 8%). Не се наблюдава никакво инхибиране на метаболизма на деферазирокс от хидроксиурея *in vitro*.

### Елиминиране

Деферазирокс и метаболитите му се екскретират основно във фецеса (84% от дозата). Бъбречната екскреция на деферазирокс и метаболитите му е минимална (8% от дозата). Средният елиминационен полуживот ( $t_{1/2}$ ) варира от 8 до 16 часа. В билиарната екскреция на деферазирокс участват транспортерите MRP2 и MXR (BCRP).

### Линейност/нелинейност

$C_{max}$  и  $AUC_{0-24h}$  на деферазирокс се повишават приблизително линейно с дозата при условия на стационарно състояние. При многократно дозиране експозицията нараства с фактор на акумулиране от 1,3 до 2,3.

## Характеристики на пациентите

### *Деца*

Общата експозиция на юношите (12 до  $\leq 17$  години) и деца (2 до  $< 12$  години) на деферазирокс след еднократни и многократни дози е по-ниска от тази при възрастни пациенти. При деца под 6 годишна възраст експозицията е около 50% по-ниска отколкото при възрастни. Тъй като дозата се променя индивидуално в зависимост от отговора, не се очаква това да има последствия.

### *Пол*

Жените имат средно по-нисък привиден клирънс (с 17,5%) за деферазирокс в сравнение с мъжете. Тъй като дозирането се променя индивидуално в зависимост от отговора, не се очаква това да има клинични последствия.

### *Пациенти в напреднала възраст*

Фармакокинетиката на деферазирокс не е проучвана при пациенти в напреднала възраст (на възраст на и над 65 години).

### *Бъбречно и чернодробно увреждане*

Фармакокинетиката на деферазирокс не е проучвана при пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на деферазирокс не се повлиява от нива на серумните трансминази до 5 пъти над горната референтна граница.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни не показват особен риск за пациентите със свръхобременяване с желязо на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност или карциногенен потенциал. Основните резултати са бъбречна токсичност и помътняване на лещата (катаракта). Подобни резултати се наблюдават при новородени и млади животни. Счита се, че бъбречната токсичност е основно поради отнемане на желязото при животни, които преди това не са били свръхобременени с желязо.

Тестовите за генотоксичност *in vitro* са или отрицателни (тест на Ames, тест за хромозомни аберации) или положителни (V79 скрийн). Деферазирокс предизвиква образуване на микроядра *in vivo* в костния мозък, но не и в черния дроб, на необременени с желязо плъхове в летални дози. Такива ефекти не се наблюдават при предварително обременени с желязо плъхове. Деферазирокс не се е оказал канцерогенен, при приложение на плъхове при едно 2-годишно проучване и трансгенни p53+/- хетерозиготни мишки при едно 6-месечно проучване.

Потенциалът за токсичност към репродуктивните функции е оценен при плъхове и зайци. Деферазирокс не се е оказал тератогенен, но е причинил повишена честота на промени в скелета и мъртвородени при плъхове във високи дози, които са с тежка токсичност за несвръхобременените с желязо майки. Деферазирокс не причинява други ефекти върху фертилитета или репродуктивните възможности.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат  
Кросповидон тип А  
Целулоза, микрокристална  
Повидон  
Натриев лаурилсулфат  
Силициев диоксид, колоиден, безводен  
Магнезиев стеарат

## **6.2 Несъвместимости**

Не се препоръчва диспергиране в газирани напитки или мляко съответно поради запенване и бавно диспергиране.

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

## **6.5 Данни за опаковката**

PVC/PE/PVDC/алуминиеви блистери

Опаковки, съдържащи 28, 84 или 252 диспергиращи се таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Обединеното кралство

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/356/001  
EU/1/06/356/002  
EU/1/06/356/007

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

28.08.2006

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EXJADE 250 mg диспергиращи се таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 250 mg деферазирокс (*deferasirox*).

Този продукт съдържа лактоза. За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергираща се таблетка

Почти бели, кръгли, плоски таблетки със скосени ръбове и отпечатани (NVR от едната страна и J 250 от другата).

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

EXJADE е показан за лечение на хронично свръхобременяване с желязо поради чести кръвопреливания ( $\geq 7$  ml/kg/месец еритроцитна маса) при пациенти с бета таласемия майор на възраст на и над 6 години.

EXJADE е показан също за лечение на хронично свръхобременяване с желязо поради кръвопреливания, когато лечението с дефероксамин е противопоказано или недостатъчно при следните групи пациенти:

- при пациенти с други видове анемии,
- при пациент на възраст от 2 до 5 години,
- при пациенти с бета таласемия майор със свръхобременяване с желязо поради нечести кръвопреливания ( $< 7$  ml/kg/месец еритроцитна маса).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с EXJADE трябва да се започва и поддържа от лекари с опит в лечението на хроничното свръхобременяване с желязо поради кръвопреливания. Препоръчва се лечението да се започне след трансфузия на приблизително 20 единици (около 100 ml/kg) еритроцитна маса, или ако от клиничното проследяване има доказателства за хронично свръхобременяване с желязо (напр. серумен феритин  $> 1\,000$   $\mu\text{g/l}$ ). Дозите (в mg/kg) трябва да се изчисляват и закръглят към най-близката разфасовка на таблетките.

Целите на лечението с хелатори на желязото са да се отстрани количеството, приложено с трансфузиите желязо, и ако се налага, да се намали съществуващото натоваарване с желязо.

#### Начална доза

Препоръчаната начална доза на EXJADE е 20 mg/kg телесно тегло.

При пациентите, които се нуждаят от понижаване на повишените нива на желязото в организма и които получават също повече от 14 ml/kg/месец еритроцитна маса (приблизително  $> 4$  единици/месец за възрастни), може да се има предвид начална дневна доза от 30 mg/kg.

При пациентите, които не се нуждаят от понижение на повишените нива на желязото в организма и които получават също по-малко от 7 ml/kg/месец еритроцитна маса (приблизително <2 единици/месец за възрастни), може да се има пред вид начална дневна доза от 10 mg/kg. Трябва да се проследява клиничния отговор и трябва да се обмисли повишение на дозата, ако не се получи достатъчна ефикасност (вж. точка 5.1).

При пациентите, които вече имат добър терапевтичен отговор на дефероксамин, може да се има пред вид начална доза на EXJADE, която числено е наполовина от дозата на дефероксамин (напр. пациент, получаващ 40 mg/kg/ден от дефероксамин 5 дни в седмицата (или еквивалентна доза) могат да преминат на начална дневна доза от 20 mg/kg/ден от EXJADE). Когато това води до дневна доза под 20 mg/kg телесно тегло, трябва да се проследява отговора на пациента и да се обмисли повишение на дозата, ако не се получи достатъчна ефикасност (вж. точка 5.1).

#### Поддържаща доза

Препоръчва се серумният феритин да се проследява всеки месец и дозата на EXJADE да се променя, ако е необходимо, на всеки 3 до 6 месеца въз основа на тенденцията в серумния феритин. Промените в дозата могат да се правят на стъпки от 5 до 10 mg/kg и трябва да са съобразени с отговора на пациента и терапевтичните цели (поддържане или понижение на количеството на желязото). При пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с дози от 30 mg/kg (т.е. нивата на серумния феритин са трайно над 2 500 µg/l и не показват тенденция към понижение с течение на времето) могат да се обмислят дози от 40 mg/kg. Наличността на дългосрочни данни, свързани с ефикасността и безопасността на EXJADE при дози над 30 mg/kg понастоящем е ограничена (264 пациенти, проследявани средно за 1 година след повишаване на дозата). Ако е постигнат много слаб контрол на хемосидерозата с дози от 30 mg/kg, с допълнително повишаване на дозата (до максимална доза от 40 mg/kg) може да не се постигне задоволителен контрол и да се наложи обмисляне на алтернативни методи на лечение. Ако не се постигне задоволителен контрол с дози над 30 mg/kg, лечението с такива дози не трябва да се продължава, а трябва да се обмислят алтернативни варианти за лечение, когато е възможно. Дози над 40 mg/kg не се препоръчват, тъй като има ограничен опит с дозите над това ниво.

При пациентите, лекувани с дози по-високи от 30 mg/kg, при постигане на контрол (т.е. нива на серумен феритин трайно под 2 500 µg/l и показващи тенденция към понижение с течение на времето) трябва да се обмисли стъпаловидно намаляване на дозата с 5 до 10 mg/kg. При пациентите, при които нивата на серумния феритин са достигнали прицелните стойности (обикновено между 500 и 1 000 µg/l) трябва да се обмисли стъпаловидно намаляване на дозата с 5 до 10 mg/kg с цел запазване на нивата на серумния феритин в рамките на прицелния диапазон. Ако серумният феритин трайно спада под 500 µg/l трябва да се обмисли прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

#### Приготвяне

EXJADE трябва да се приема веднъж дневно на гладно поне 30 минути преди хранене, за предпочитане по едно и също време всеки ден (вж. точки 4.5 и 5.2). Таблетките се диспергират чрез разбъркване в чаша вода или сок от портокал или ябълка (100 до 200 ml) докато се получи фина суспензия. След като се погълне суспензията, остатъкът трябва да се разтвори повторно в малък обем вода или сок и да се погълне. Таблетките не трябва да се дъвчат или поглъщат цели (вж. също точка 6.2).

#### Пациенти в старческа възраст (>65 годишна възраст)

Препоръките за дозиране при пациенти в напреднала възраст са същите като описаните по-горе. В хода на клиничните проучвания пациентите в старческа възраст получават по-често нежелани реакции, отколкото по-младите пациенти (по-специално диария) и трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на нежелани събития, които могат да изискват коригиране на дозата.



#### Деца (2 до 17 годишна възраст)

Препоръките за дозиране при деца са същите както при възрастни пациенти. Промените в теглото на децата с времето трябва да се имат предвид, когато се изчислява дозата. При деца на възраст между 2 и 5 години експозицията е по-ниска отколкото при възрастни (вж. точка 5.2). Тази възрастова група може следователно да налага по-високи дози отколкото са необходими при възрастни. Въпреки това началната доза трябва да е същата като при възрастни, последвана от индивидуално титриране.

#### Пациенти с бъбречно увреждане

EXJADE не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане и е противопоказан при пациенти с изчислен креатининов клирънс  $<60$  ml/min (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Пациенти с чернодробно увреждане

EXJADE не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане и трябва да се използва предпазливо при такива пациенти. Тези препоръки за начално дозиране при пациенти с чернодробно увреждане са същите като описаните по-горе. Чернодробната функция при всички пациенти трябва да се проследява преди лечението, на всеки 2 седмици през първия месец и след това всеки месец (вж. точка 4.4).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Комбинацията с други видове хелираца терапия за желязо, тъй като безопасността на такива комбинации не е установена (вж. точка 4.5).

Пациенти с изчислен креатининов клирънс  $<60$  ml/min.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Бъбречна функция:

EXJADE е проучван само при пациенти с изходен серумен креатинин в рамките на референтните граници за възрастта.

При клиничните проучвания повишения на серумния креатинин с  $>33\%$  в  $\geq 2$  последователни определяния, понякога над горната референтна граница, възникват при около 36% от пациентите. Тези повишения са дозозависими. При около две трети от пациентите, показващи повишение на серумния креатинин е наблюдаван обратен спад под 33% ниво без адаптиране на дозата. При останалата трета повишаванията на серумния креатинин не винаги отговарят на понижаване на дозата или на спирането ѝ. Случаи на остра бъбречна недостатъчност са съобщени при употребата на EXJADE след пускането на пазара (вж. точка 4.8). При част от съобщенията по време на постмаркетинговия период случаи, влошаването на бъбречната функция е довело до бъбречна недостатъчност, изискваща временна или постоянна диализа.

Причините за покачванията на серумния креатинин не са изяснени. Следователно трябва да се обръща особено внимание на проследяването на серумния креатинин при пациентите, които получават като съпътстваща терапия лекарства, които потискат бъбречната функция и при пациентите, които получават високи дози EXJADE и/или по-редки кръвопреливания ( $<7$  ml/kg/месец еритроцитна маса или  $<2$  единици/месец при възрастни). Въпреки че в хода на клиничните проучвания при увеличаване на дозите над 30 mg/kg не се наблюдава нарастване на бъбречните нежеланите събития, повишаване на риска от възникване на бъбречни нежелани събития при EXJADE в дози над 30 mg/kg не може да се изключи.

Препоръчва се серумният креатинин да бъде оценен двукратно преди започване на терапията. **Серумният креатинин, креатининовият клирънс** (изчислени по формулата на Cockcroft-Gault или по MDRD формулата при възрастни или по формулата на Schwartz при деца) и/или плазмените нива на цистатин С **трябва да се проследяват ежеседмично през първия месец след започване или промяна на терапията с EXJADE и ежемесечно след това**. Пациентите с анамнеза за бъбречни заболявания и пациентите, които получават лекарствени продукти, които потискат бъбречната функция, може да са изложени на по-голям риск от усложнения. Трябва да се обърне внимание за поддържане на адекватна хидратация на пациентите, които развият диария или повръщане.

При възрастни пациенти дневната доза може да бъде намалена с 10 mg/kg, ако на две последователни визити се наблюдават повишение на серумния креатинин с >33% над средния от измерванията преди лечението и понижения на изчисления креатининов клирънс под долната референтна граница (<90 ml/min) и не могат да се припишат на други причини (вж. точка 4.2). При деца дозата може да се понижи с 10 mg/kg, ако изчисленият креатининов клирънс се понижи под долната референтна граница (<90 ml/min) и/или нивата на серумния креатинин се повишат над горната референтна граница за възрастта на две последователни визити.

След понижение на дозата при възрастни пациенти и деца лечението трябва да се спре, ако се наблюдава повишение на серумния креатинин >33% над средния от измерванията преди лечението и/или изчисленият креатининов клирънс спадне под долната референтна граница. Лечението може да се започне отново в зависимост от индивидуалните клинични обстоятелства.

Съобщава се за случаи на бъбречна тубулопатия предимно при деца и юноши с бета-таласемия, лекувани с EXJADE. Изследвания за протеинурия трябва да се извършват ежемесечно. При нужда могат също да се проследяват допълнителни маркери за бъбречната тубулна функция (напр. глюкозурия при недиабетици и ниски серумни нива на калия, фосфатите, магнезия или уратите, фосфатурия, аминокиселинна уридия). Понижение на дозата или спирането ѝ може да се обсъжда, ако има нарушения в нивата на тубулните маркери и/или ако това е клинично показано.

Ако, независимо от понижението на дозата или спирането, серумният креатинин остане значително повишен и има също персистираща патологична промяна в друг маркер за бъбречна функция (напр. протеинурия, синдром на Fanconi), пациентът трябва да се насочи към специалист по бъбречни заболявания и може да се имат предвид допълнителни специализирани изследвания (като бъбречна биопсия).

#### Чернодробна функция:

Наблюдават се повишения на чернодробните функционални тестове при пациенти, лекувани с EXJADE. В постмаркетинговия период има съобщения за случаи на чернодробна недостатъчност, понякога с фатален край, при пациенти, лекувани с EXJADE. Повечето от съобщенията за възникнала чернодробна недостатъчност са свързани с пациенти със значителен брой заболявания, включително предшестваща чернодробна цироза. Въпреки това не може да се отхвърли значението на EXJADE като допринасящ или влошаващ състоянието фактор (вж. точка 4.8).

Препоръчва се изследване на серумните трансминази, билирубина и алкалната фосфатаза преди започване на лечението, на всеки 2 седмици през първия месец от лечението и на всеки месец след приключване на лечението. Ако има персистиращо и прогресиращо повишение на нивата на серумните трансминази, които не могат да се припишат на други причини, EXJADE трябва да се спре. След като се изясни причината за патологичните промени в чернодробните функционални тестове или след връщане към нормалните нива може да се има предвид предпазливо повторно започване на лечението с по-ниска доза, последвано от постепенно повишение на дозата.

EXJADE не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане, тъй като не е проучван при такива пациенти. Лечение е започвано единствено при пациенти с изходни нива на трансaminaзите до 5 пъти над горната референтна граница (вж. точка 5.2).

При пациенти, при които очакваната продължителност на живота не е голяма (напр. при високорисков миелодиспластичен синдром), особено когато съпътстващи заболявания могат да повишат риска от поява на нежелани събития, ползите от EXJADE могат да бъдат ограничени и да не превъзхождат рисковете. Вследствие на това, не се препоръчва лечение с EXJADE при такива пациенти.

Необходимо е повишено внимание при пациентите в старческа възраст поради по-високата честота на нежелани реакции (по-специално диария).

Съобщава се за поява на язви и кървене от горните отдели на гастроинтестиналния тракт при пациенти, включително деца и подрастващи, получаващи EXJADE. При част от пациентите се наблюдават множествени язви (вж. точка 4.8). Има съобщения за случаи на фатални гастроинтестинални хеморагии, особено при пациенти в старческа възраст със злокачествени хематологични заболявания и/или нисък брой на тромбоцитите. По време на лечението с EXJADE лекуващите лекари и пациентите трябва да бъдат нащрек за признаци и симптоми на стомашно-чревна язва или кървене от страна на гастроинтестиналния тракт и да имат готовност своевременно да започнат по-нататъшно изследване или лечение, в случай че заподозрат наличието на сериозна нежелана реакция от страна на гастроинтестиналния тракт. Необходимо е повишено внимание при пациенти, които приемат EXJADE едновременно с вещества с изявен улцерогенен потенциал, като НСПВС, кортикостероиди или орални бифосфонати, при пациенти, получаващи антикоагуланти, както и при пациенти с тромбоцити под  $50\,000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/\text{l}$ ) (вж. точка 4.5).

По време на лечението с EXJADE може да се появят кожни обриви. В повечето случаи обривите отзвучават спонтанно. Когато се налага прекъсване на лечението, след отшумяване на обрива то може да се възобнови с по-ниска доза, последвана от постепенно повишаване на дозата. При тежките случаи това възобновяване може да се проведе в комбинация с кратък период на приложение на перорални кортикостероиди.

Случаи на сериозни реакции на свръхчувствителност (като анафилактичен шок и ангиоедем) са съобщени при пациенти, получаващи EXJADE, като началото на реакцията при повечето от случаите, настъпва през първия месец от лечението (вж. точка 4.8). Ако възникнат такива реакции, приемът на EXJADE трябва да бъде преустановен и да се осигури адекватна медицинска помощ.

Съобщават се слухови (отслабен слух) и очни (помътняване на лещата) нарушения (вж. точка 4.8). Препоръчва се преглед на слуха и зрението (включително фундоскопия) преди започване на лечението и на редовни интервали след това (всеки 12 месеца). Ако по време на лечението се забележат нарушения, може да се има предвид понижение или спиране на дозата.

По време на постмаркетинговия период се съобщава за поява на левкопения, тромбоцитопения или панцитопения, или агравирани на тези цитопении при пациенти на лечение с EXJADE. Повечето от пациентите са имали предхождащи хематологични заболявания, които често са били свързани с костномозъчна недостатъчност. Независимо от това, допринасящата или агравирателна роля не може да се изключи. Необходимо е да се обмисли прекъсване на лечението при пациенти, които развият необяснима цитопения.

Препоръчва се ежемесечно проследяване на серумния феритин, за да се оцени отговора на пациента към терапията (вж. точка 4.2). Ако серумният феритин спада трайно под  $500\ \mu\text{g}/\text{l}$ , трябва да се обмисли спиране на лечението.

Резултатите от изследванията на серумния креатинин, серумния феритин и серумните трансминази трябва да се записват и редовно да се оценяват за наличие на тенденции. Резултатите трябва също да се отбелязват в предоставената книжка на пациента.

В едно клинично проучване растежът и половото развитие на децата, лекувани с EXJADE в продължение на 5 години, не се повлияват. Въпреки това като обща предпазна мярка при лечението на деца със свръхобременяване с желязо поради кръвопреливане, телесното тегло, ръста и половото развитие трябва да се проследяват на редовни интервали (всеки 12 месеца).

Сърдечната дисфункция е известно усложнение на тежкото свръхобременяване с желязо. По време на дългосрочното лечение с EXJADE трябва да се проследява сърдечната функция при пациентите с тежко свръхобременяване с желязо.

Таблетките съдържат лактоза (1,1 mg лактоза за всеки mg от деферазирокс). Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит, глюкозо-галактозна малабсорбция или тежък лактазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

Не се препоръчва едновременната употреба на деферазирокс със съдържащи алуминий антиацидни продукти. Необходимо е повишено внимание, когато деферазирокс се комбинира с мощни индуктори на UDP-глюкуронозил трансферазата (УГТ) или със субстрати на CYP2C8 (вж. точка 4.5).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Едновременното приложение на EXJADE и съдържащи алуминий антиацидни продукти не е изследвано насочено. Въпреки че деферазирокс има по-нисък афинитет към алуминия отколкото към желязото, не се препоръчва да се приемат таблетки EXJADE със съдържащи алуминий антиацидни продукти (вж. точка 4.4).

Бионаличността на деферазирокс се повишава в различна степен, ако се приема с храната. Следователно EXJADE трябва да се приема на гладно поне 30 минути преди хранене, за предпочитане по едно и също време всеки ден (вж. точки 4.2 и 5.2).

Метаболизмът на деферазирокс зависи от УГТ ензимите. В проучване при здрави доброволци едновременното прилагане на EXJADE (еднократно приложена доза от 30 mg/kg) и мощния УГТ индуктор, рифампицин, (многократно приложена доза от 600 mg/ден) води до намаляване на експозицията на деферазирокс с 44% (90% CI: 37% - 51%). Следователно, едновременното прилагане на EXJADE с мощен УГТ индуктор (т.е. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ритонавир) може да доведе до понижаване на ефикасността на EXJADE (вж. точка 4.4). Серумният феритин на пациента трябва да се проследява по време и след комбинацията и дозата на EXJADE трябва да се променя, ако е необходимо.

В проучване сред здрави доброволци едновременното приложение на EXJADE и мидазолам (субстрат на CYP3A4) води до намаляване на експозицията на мидазолам с 17% (90% CI: 8% - 26%). В клинична обстановка е възможно ефектът да бъде по-явно изразен. Следователно, поради възможността от понижаване на ефикасността е необходимо да се внимава при прилагане на деферазирокс в комбинация със субстанции, които се метаболизират чрез CYP3A4 (като например циклоспорин, симвастатин, хормонални контрацептиви, бепридил, ерготамин).

Безопасността на EXJADE в комбинация с други хелатори на желязото не е установена. Затова той не трябва да се комбинира с други видове хелираща терапия (вж. точка 4.3).

Не се наблюдават никакви взаимодействия между EXJADE и дигоксин при здрави възрастни доброволци.

В проучване сред здрави доброволци едновременното прилагане на деферазирокс, като умерен CYP2C8 инхибитор (30 mg/kg/ден), и репаглинид – CYP2C8 субстрат, прилаган в еднократна доза от 0,5 mg, повишава AUC и C<sub>max</sub> на репаглинид съответно с около 2,3 пъти (90% CI [2,03-2,63]) и 1,6 пъти (90% CI [1,42-1,84]). Тъй като лекарственото взаимодействие при доза по-висока от 0,5 mg репаглинид не е установено, едновременната употреба на деферазирокс и репаглинид трябва да се избягва. Ако комбинацията е наложителна, трябва да се провежда внимателно клинично наблюдение и проследяване на кръвната захар (вж. точка 4.4). Не може да се изключи взаимодействие между деферазирокс и други субстрати на CYP2C8 като паклитаксел (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на EXJADE и витамин С не е изследвано насочено. Дозите на витамин С до 200 mg на ден не са свързани с нежелани последици.

Едновременното прилагане на EXJADE с вещества с познат улцерогенен потенциал, като НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина във високи дози), кортикостероиди или перорални бифосфонати може да повиши риска от гастроинтестинална токсичност (вж. точка 4.4). Едновременното прилагане на EXJADE с антикоагуланти може също така да повиши риска от гастроинтестинален кръвоизлив. Необходимо е внимателно клинично проследяване при комбиниране на деферазирокс с тези вещества.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### Бременност

За деферазирокс няма клинични данни за експозирани бременности. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при токсични за майката дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Като предпазна мярка се препоръчва EXJADE да не се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

##### Кърмене

При проучванията върху животни е доказано, че деферазирокс се екскретира бързо и в значителна степен в кърмата на майката. Не се наблюдава никакъв ефект върху поколението. Не е известно дали деферазирокс се екскретира в човешката кърма. Не се препоръчва кърмене докато се приема EXJADE.

##### Фертилитет

Липсват данни за фертилитета при хора. При животни не се откриват нежелани реакции върху фертилитета на мъжките и женските индивиди (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите на EXJADE върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, имащи нечестата нежелана реакция на замаяност трябва да подхождат предпазливо при шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Най-честите реакции, съобщавани по време на хронично лечение с EXJADE при възрастни пациенти и деца, включват стомашно-чревни нарушения при около 26% от пациентите (главно гадене, повръщане, диария или коремни болки) и кожен обрив при около 7% от пациентите. Диарията се съобщава по-често при деца на възраст от 2 до 5 години отколкото при по-възрастни пациенти. Тези реакции са дозозависими, предимно леки до умерено тежки, по правило преходни и повечето отзвучават дори, ако лечението се продължи.

По време на клиничните проучвания повишения на серумния креатинин от >33% на  $\geq 2$  последователни измервания, понякога над горната референтна граница, възникват при около 36% от пациентите. Те са дозозависими. Около две трети от пациентите, показващи повишение на серумния креатинин се връщат под нивото от 33% без промяна на дозата. При оставащата трета повишението на серумния креатинин не винаги отговаря на понижението или спирането на дозата. Всъщност, в някои случаи, се наблюдава само стабилизиране на стойностите на серумния креатинин след понижаване на дозата (вж. точка 4.4).

Жлъчни камъни и свързани билиарни нарушения се съобщават при около 2% от пациентите. Повишения на серумните трансаминази се съобщават като нежелана лекарствена реакция при 2% от пациентите. Повишенията на трансаминазите повече от 10 пъти над горната референтна граница, които предполагат хепатит, не са чести (0,3%). По време на постмаркетинговия опит с EXJADE се съобщава за случаи на чернодробна недостатъчност, особено при пациенти с предшестваща чернодробна цироза (вж. точка 4.4). Както при останалите видове хелираща терапия за желязо, загуба на слух за високите честоти и помътняване на лещата (ранна катаракта) се наблюдават нечесто при пациентите, лекувани с EXJADE (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са подредени по-долу съобразно следния принцип: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $> 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1.

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
С неизвестна честота:	Панцитопения <sup>1</sup> , тромбоцитопения <sup>1</sup>
<b>Нарушения на имунната система</b>	
С неизвестна честота:	Реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия и ангиоедем) <sup>1</sup>
<b>Психични нарушения</b>	
Нечести:	Тревожност, нарушения на съня
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести:	Главоболие
Нечести:	Замаяност
<b>Нарушения на очите</b>	
Нечести:	Ранна катаракта, макулопатия
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Нечести:	Загуба на слуха
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Нечести:	Фаринго-ларингеална болка
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Чести:	Диария, запек, повръщане, гадене, коремни болки, подуване на корема, диспепсия
Нечести:	Гастроинтестинален кръвоизлив, стомашна язва (включително множествени язви), язва на дванадесетопръстника, гастрит
Редки:	Езофагит
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Чести:	Повишаване на трансаминазите
Нечести:	Хепатит, холелитиаза
С неизвестна честота:	Чернодробна недостатъчност <sup>1</sup>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Чести:	Обрив, сърбеж
Нечести:	Нарушена пигментация
С неизвестна честота:	Левкоцитокластичен васкулит <sup>1</sup> , уртикария <sup>1</sup> , еритема мултиформе <sup>1</sup> , алопеция <sup>1</sup>
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Много чести:	Повишен креатинин в кръвта
Чести:	Протеинурия
Нечести:	Бъбречна тубулопатия (придобит синдром на Fanconi), глюкозурия
С неизвестна честота:	Остра бъбречна недостатъчност <sup>1</sup>
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Нечести:	Пирексия, оток, умора

<sup>1</sup> Нежелани реакции, съобщени по време на постмаркетинговия опит. Те са обобщени от спонтанни съобщения, за които не винаги е възможно надеждно да се установи честотата или причинно-следствената връзка с експозицията на лекарствения продукт.

#### 4.9 Предозиране

Съобщени са случаи на предозиране (2-3 пъти над предписаната доза за няколко седмици). В един от случаите, това е довело до субклиничен хепатит, който е отзвучал след преустановяване на приема. Единичните дози 80 mg/kg при пациенти с таласемия и свръхобременяване с желязо причиняват леки гадене и диария.

Острите признаци на предозиране може да включват гадене, повръщане, главоболие и диария. Предозирането може да се лекува чрез предизвикване на повръщане или чрез стомашна промивка и чрез симптоматично лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Желязо хелиращ лекарствен продукт, АТС код: V03AC03

Деферазирокс е перорален хелатор, който е високоселективен за желязо (III). Той е тризъб лиганд, който свързва желязото с висок афинитет в отношение 2:1. Деферазирокс увеличава екскрецията на желязото предимно с фецеса. Деферазирокс има нисък афинитет към цинка и медта и не причинява постоянно ниски серумни нива на тези метали.

При едно метаболитно проучване на желязното равновесие на възрастни пациенти с таласемия със свръхобременяване с желязо EXJADE в дневни дози от 10, 20 и 40 mg/kg индуцира средна нетна екскреция съответно на 0,119, 0,329 и 0,445 mg Fe/kg телесно тегло/ден.

EXJADE е изследван при 411 възрастни (на възраст  $\geq 16$  години) и 292 деца (на възраст от 2 до <16 години) с хронично свръхобременяване с желязо поради кръвопреливания. От децата 52 са на възраст от 2 до 5 години. Основните заболявания, налагащи преливане, включват бета-таласемия, сърповидно-клетъчна анемия и други наследствени и придобити анемии (миелодиспластични синдроми, синдром на Diamond-Blackfan, апластична анемия и други много редки анемии).

Ежедневното лечение в дози от 20 и 30 mg/kg за една година при често трансфузирани възрастни пациенти и деца с бета-таласемия води до понижение на показателите за желязото в организма. Чернодробните концентрации на желязо са понижени със съответно около -0,4 и -8,9 mg Fe/g черен дроб (биопсично сухо тегло (ст)) средно, а серумният феритин е понижен със съответно около -36 и -962  $\mu\text{g/l}$  средно. В същите дози отношенията на екскрецията на желязо : приемът на желязо е съответно 1,02 (показващо нетния железен баланс) и 1,67 (показващо нетното отделяне на желязо). EXJADE индуцира сходни отговори при пациентите със свръхобременяване с желязо с други видове анемия. Дневните дози от 10 mg/kg за една година може да поддържат нивата на чернодробното желязо и серумния феритин и индуцират нетен железен баланс при пациентите, получаващи редки преливания или обменни преливания. Серумният феритин, оценен чрез ежемесечно проследяване, отразява промените в концентрациите на чернодробното желязо, което показва, че тенденциите в серумния феритин може да се използват за проследяване на отговора към терапията. Ограничените клинични данни (29 пациенти с нормална сърдечна функция в началото) с MRI показват, че лечението с EXJADE 10-30 mg/kg/ден за 1 година може също да понижи нивата на желязото в сърцето (средно MRI T2\*повишение от 18,3 до 23,0 милисекунди).

Главният анализ на основното сравнително проучване при 586 пациенти, страдащи от бета-таласемия и свръхобременяване с желязо поради преливане не показва не - инфериорност на EXJADE спрямо дефероксамин в анализа на общата група пациенти. От *post-hoc* анализа на това проучване изглежда, че в подгрупата на пациентите с чернодробни концентрации на желязото  $\geq 7$  mg Fe/g ст, лекувани с EXJADE (20 и 30 mg/kg) или дефероксамин (35 до  $\geq 50$  mg/kg), са постигнати критериите за не - инфериорност -. Въпреки това при пациентите с чернодробна концентрация на желязо <7 mg Fe/g ст, лекувани с EXJADE (5 и 10 mg/kg) или дефероксамин (20 до  $\geq 35$  mg/kg), не - инфериорност не е установена поради нееквивалентност в дозирането на двата хелатора. Тази нееквивалентност възниква, тъй като на пациентите на дефероксамин е било позволено да останат на своята доза от преди проучването, дори ако тя е била по-висока от определената от протокола доза. В това пилотно проучване са участвали петдесет и шест пациенти на възраст под 6 години като 28 са получавали EXJADE.



От предклиничните и клиничните проучвания изглежда, че EXJADE може да е толкова активен, колкото дефероксамин, когато се използва в дозово съотношение 2:1 (т.е. доза на EXJADE, която числено е на половина от дозата на дефероксамин). Въпреки това тези препоръки за дозиране не са оценени проспективно при клинични проучвания.

Освен това при пациентите с чернодробна концентрация на желязото  $\geq 7$  mg Fe/g ст с различни видове редки анемии или сърповидно-клетъчна анемия EXJADE в доза до 20 и 30 mg/kg води до понижение на чернодробната концентрация на желязото и на серумния феритин, които са сравними с получените при пациенти с бета таласемия.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Деферазирокс се абсорбира след перорално приложение със средно време до максималната плазмена концентрация ( $t_{max}$ ) от около 1,5 до 4 часа. Абсолютната бионаличност (AUC) на деферазирокс от EXJADE таблетки е около 70% в сравнение с интравенозната доза. Общата експозиция (AUC) е приблизително удвоена, ако се приема заедно с богата на мазнини закуска (>50% съдържание на мазнини). Бионаличността (AUC) на деферазирокс е умерено (приблизително 13-25%) повишена, когато се приема 30 минути преди хранене с нормално или високо съдържание на мазнини.

### Разпределение

Деферазирокс се свързва във висока степен (99%) с плазмените белтъци, почти изцяло със серумния албумин, и има малък обем на разпределение от приблизително 14 литра при възрастни.

### Биотрансформация

Глюкуронирането е главният метаболитен път за деферазирокс с последваща билиарна екскреция. Вероятно е съществуването на деконюгиране на глюкуронидите в червата и последваща реабсорбция (ентерохепатален цикъл): в проучване при здрави доброволци прилагането на колестирамин след еднократно прилагане на деферазирокс води до 45% понижение на експозицията на деферазирокс (AUC).

Деферазирокс се глюкуронира главно от UGT1A1 и в по-малка степен от UT1A3.

Катализираният от CYP450 (оксидативен) метаболизъм на деферазирокс изглежда е минимален при хора (около 8%). Не се наблюдава никакво инхибиране на метаболизма на деферазирокс от хидроксиурея *in vitro*.

### Елиминиране

Деферазирокс и метаболитите му се екскретират основно във фецеса (84% от дозата). Бъбречната екскреция на деферазирокс и метаболитите му е минимална (8% от дозата). Средният елиминационен полуживот ( $t_{1/2}$ ) варира от 8 до 16 часа. В билиарната екскреция на деферазирокс участват транспортерите MRP2 и MXR (BCRP).

### Линейност/нелинейност

$C_{max}$  и  $AUC_{0-24h}$  на деферазирокс се повишават приблизително линейно с дозата при условия на стационарно състояние. При многократно дозиране експозицията нараства с фактор на акумулиране от 1,3 до 2,3.

## Характеристики на пациентите

### *Деца*

Общата експозиция на юношите (12 до  $\leq 17$  години) и деца (2 до  $< 12$  години) на деферазирокс след еднократни и многократни дози е по-ниска от тази при възрастни пациенти. При деца под 6 годишна възраст експозицията е около 50% по-ниска отколкото при възрастни. Тъй като дозата се променя индивидуално в зависимост от отговора, не се очаква това да има последствия.

### *Пол*

Жените имат средно по-нисък привиден клирънс (с 17,5%) за деферазирокс в сравнение с мъжете. Тъй като дозирането се променя индивидуално в зависимост от отговора, не се очаква това да има клинични последствия.

### *Пациенти в напреднала възраст*

Фармакокинетиката на деферазирокс не е проучвана при пациенти в напреднала възраст (на възраст на и над 65 години).

### *Бъбречно и чернодробно увреждане*

Фармакокинетиката на деферазирокс не е проучвана при пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на деферазирокс не се повлиява от нива на серумните трансминази до 5 пъти над горната референтна граница.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни не показват особен риск за пациентите със свръхобременяване с желязо на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност или карциногенен потенциал. Основните резултати са бъбречна токсичност и помътняване на лещата (катаракта). Подобни резултати се наблюдават при новородени и млади животни. Счита се, че бъбречната токсичност е основно поради отнемане на желязото при животни, които преди това не са били свръхобременени с желязо.

Тестовите за генотоксичност *in vitro* са или отрицателни (тест на Ames, тест за хромозомни аберации) или положителни (V79 скрийн). Деферазирокс предизвиква образуване на микроядра *in vivo* в костния мозък, но не и в черния дроб, на необременени с желязо плъхове в летални дози. Такива ефекти не се наблюдават при предварително обременени с желязо плъхове. Деферазирокс не се е оказал канцерогенен, при приложение на плъхове при едно 2-годишно проучване и трансгенни p53<sup>+/-</sup> хетерозиготни мишки при едно 6-месечно проучване.

Потенциалът за токсичност към репродуктивните функции е оценен при плъхове и зайци. Деферазирокс не се е оказал тератогенен, но е причинил повишена честота на промени в скелета и мъртвородени при плъхове във високи дози, които са с тежка токсичност за несвръхобременените с желязо майки. Деферазирокс не причинява други ефекти върху фертилитета или репродуктивните възможности.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат  
Кросповидон тип А  
Целулоза, микрокристална  
Повидон  
Натриев лаурилсулфат  
Силициев диоксид, колоиден, безводен  
Магнезиев стеарат

## **6.2 Несъвместимости**

Не се препоръчва диспергиране в газирани напитки или мляко съответно поради запенване и бавно диспергиране.

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

## **6.5 Данни за опаковката**

PVC/PE/PVDC/алуминиеви блистери

Опаковки, съдържащи 28, 84 или 252 диспергиращи се таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Обединеното кралство

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/356/003  
EU/1/06/356/004  
EU/1/06/356/008

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

28.08.2006

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EXJADE 500 mg диспергиращи се таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 500 mg деферазирокс (*deferasirox*).

Този продукт съдържа лактоза. За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергираща се таблетка

Почти бели, кръгли, плоски таблетки със скосени ръбове и отпечатани (NVR от едната страна и J 500 от другата).

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

EXJADE е показан за лечение на хронично свръхобременяване с желязо поради чести кръвопреливания ( $\geq 7$  ml/kg/месец еритроцитна маса) при пациенти с бета таласемия майор на възраст на и над 6 години.

EXJADE е показан също за лечение на хронично свръхобременяване с желязо поради кръвопреливания, когато лечението с дефероксамин е противопоказано или недостатъчно при следните групи пациенти:

- при пациенти с други видове анемии,
- при пациент на възраст от 2 до 5 години,
- при пациенти с бета таласемия майор със свръхобременяване с желязо поради нечести кръвопреливания ( $< 7$  ml/kg/месец еритроцитна маса).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с EXJADE трябва да се започва и поддържа от лекари с опит в лечението на хроничното свръхобременяване с желязо поради кръвопреливания. Препоръчва се лечението да се започне след трансфузия на приблизително 20 единици (около 100 ml/kg) еритроцитна маса, или ако от клиничното проследяване има доказателства за хронично свръхобременяване с желязо (напр. серумен феритин  $> 1\,000$   $\mu\text{g/l}$ ). Дозите (в mg/kg) трябва да се изчисляват и закръглят към най-близката разфасовка на таблетките.

Целите на лечението с хелатори на желязото са да се отстрани количеството, приложено с трансфузиите желязо, и ако се налага, да се намали съществуващото натоваарване с желязо.

#### Начална доза

Препоръчваната начална доза на EXJADE е 20 mg/kg телесно тегло.

При пациентите, които се нуждаят от понижаване на повишените нива на желязото в организма и които получават също повече от 14 ml/kg/месец еритроцитна маса (приблизително  $> 4$  единици/месец за възрастни), може да се има предвид начална дневна доза от 30 mg/kg.

При пациентите, които не се нуждаят от понижение на повишените нива на желязото в организма и които получават също по-малко от 7 ml/kg/месец еритроцитна маса (приблизително <2 единици/месец за възрастни), може да се има пред вид начална дневна доза от 10 mg/kg. Трябва да се проследява клиничния отговор и трябва да се обмисли повишение на дозата, ако не се получи достатъчна ефикасност (вж. точка 5.1).

При пациентите, които вече имат добър терапевтичен отговор на дефероксамин, може да се има пред вид начална доза на EXJADE, която числено е наполовина от дозата на дефероксамин (напр. пациент, получаващ 40 mg/kg/ден от дефероксамин 5 дни в седмицата (или еквивалентна доза) могат да преминат на начална дневна доза от 20 mg/kg/ден от EXJADE). Когато това води до дневна доза под 20 mg/kg телесно тегло, трябва да се проследява отговора на пациента и да се обмисли повишение на дозата, ако не се получи достатъчна ефикасност (вж. точка 5.1).

#### Поддържаща доза

Препоръчва се серумният феритин да се проследява всеки месец и дозата на EXJADE да се променя, ако е необходимо, на всеки 3 до 6 месеца въз основа на тенденцията в серумния феритин. Промените в дозата могат да се правят на стъпки от 5 до 10 mg/kg и трябва да са съобразени с отговора на пациента и терапевтичните цели (поддържане или понижение на количеството на желязото). При пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с дози от 30 mg/kg (т.е. нивата на серумния феритин са трайно над 2 500 µg/l и не показват тенденция към понижение с течение на времето) могат да се обмислят дози от 40 mg/kg. Наличността на дългосрочни данни, свързани с ефикасността и безопасността на EXJADE при дози над 30 mg/kg понастоящем е ограничена (264 пациенти, проследявани средно за 1 година след повишаване на дозата). Ако е постигнат много слаб контрол на хемосидерозата с дози от 30 mg/kg, с допълнително повишаване на дозата (до максимална доза от 40 mg/kg) може да не се постигне задоволителен контрол и да се наложи обмисляне на алтернативни методи на лечение. Ако не се постигне задоволителен контрол с дози над 30 mg/kg, лечението с такива дози не трябва да се продължава, а трябва да се обмислят алтернативни варианти за лечение, когато е възможно. Дози над 40 mg/kg не се препоръчват, тъй като има ограничен опит с дозите над това ниво.

При пациентите, лекувани с дози по-високи от 30 mg/kg, при постигане на контрол (т.е. нива на серумен феритин трайно под 2 500 µg/l и показващи тенденция към понижение с течение на времето) трябва да се обмисли стъпаловидно намаляване на дозата с 5 до 10 mg/kg. При пациентите, при които нивата на серумния феритин са достигнали прицелните стойности (обикновено между 500 и 1 000 µg/l) трябва да се обмисли стъпаловидно намаляване на дозата с 5 до 10 mg/kg с цел запазване на нивата на серумния феритин в рамките на прицелния диапазон. Ако серумният феритин трайно спада под 500 µg/l трябва да се обмисли прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

#### Приготвяне

EXJADE трябва да се приема веднъж дневно на гладно поне 30 минути преди хранене, за предпочитане по едно и също време всеки ден (вж. точки 4.5 и 5.2). Таблетките се диспергират чрез разбъркване в чаша вода или сок от портокал или ябълка (100 до 200 ml) докато се получи фина суспензия. След като се погълне суспензията, остатъкът трябва да се разтвори повторно в малък обем вода или сок и да се погълне. Таблетките не трябва да се дъвчат или поглъщат цели (вж. също точка 6.2).

#### Пациенти в старческа възраст (>65 годишна възраст)

Препоръките за дозиране при пациенти в напреднала възраст са същите като описаните по-горе. В хода на клиничните проучвания пациентите в старческа възраст получават по-често нежелани реакции, отколкото по-младите пациенти (по-специално диария) и трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на нежелани събития, които могат да изискват коригиране на дозата.

#### Деца (2 до 17 годишна възраст)

Препоръките за дозиране при деца са същите както при възрастни пациенти. Промените в теглото на децата с времето трябва да се имат предвид, когато се изчислява дозата. При деца на възраст между 2 и 5 години експозицията е по-ниска отколкото при възрастни (вж. точка 5.2). Тази възрастова група може следователно да налага по-високи дози отколкото са необходими при възрастни. Въпреки това началната доза трябва да е същата като при възрастни, последвана от индивидуално титриране.

#### Пациенти с бъбречно увреждане

EXJADE не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане и е противопоказан при пациенти с изчислен креатининов клирънс <60 ml/min (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Пациенти с чернодробно увреждане

EXJADE не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане и трябва да се използва предпазливо при такива пациенти. Тези препоръки за начално дозиране при пациенти с чернодробно увреждане са същите като описаните по-горе. Чернодробната функция при всички пациенти трябва да се проследява преди лечението, на всеки 2 седмици през първия месец и след това всеки месец (вж. точка 4.4).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Комбинацията с други видове хелираща терапия за желязо, тъй като безопасността на такива комбинации не е установена (вж. точка 4.5).

Пациенти с изчислен креатининов клирънс <60 ml/min.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Бъбречна функция:

EXJADE е проучван само при пациенти с изходен серумен креатинин в рамките на референтните граници за възрастта.

При клиничните проучвания повишения на серумния креатинин с >33% в  $\geq 2$  последователни определяния, понякога над горната референтна граница, възникват при около 36% от пациентите. Тези повишения са дозозависими. При около две трети от пациентите, показващи повишение на серумния креатинин е наблюдаван обратен спад под 33% ниво без адаптиране на дозата. При останалата трета повишаванията на серумния креатинин не винаги отговарят на понижение на дозата или на спирането ѝ. Случаи на остра бъбречна недостатъчност са съобщени при употребата на EXJADE след пускането на пазара (вж. точка 4.8). При част от съобщените по време на постмаркетинговия период случаи, влошаването на бъбречната функция е довело до бъбречна недостатъчност, изискваща временна или постоянна диализа.

Причините за покачванията на серумния креатинин не са изяснени. Следователно трябва да се обръща особено внимание на проследяването на серумния креатинин при пациентите, които получават като съпътстваща терапия лекарства, които потискат бъбречната функция и при пациентите, които получават високи дози EXJADE и/или по-редки кръвопреливания (<7ml/kg/месец еритроцитна маса или <2 единици/месец при възрастни). Въпреки че в хода на клиничните проучвания при увеличаване на дозите над 30 mg/kg не се наблюдава нарастване на бъбречните нежеланите събития, повишаване на риска от възникване на бъбречни нежелани събития при EXJADE в дози над 30 mg/kg не може да се изключи.

Препоръчва се серумният креатинин да бъде оценен двукратно преди започване на терапията. **Серумният креатинин, креатининовият клирънс** (изчислени по формулата на Cockcroft-Gault или по MDRD формулата при възрастни или по формулата на Schwartz при деца) и/или плазмените нива на цистатин С **трябва да се проследяват ежеседмично през първия месец след започване или промяна на терапията с EXJADE и ежемесечно след това.** Пациентите с анамнеза за бъбречни заболявания и пациентите, които получават лекарствени продукти, които потискат бъбречната функция, може да са изложени на по-голям риск от усложнения. Трябва да се обърне внимание за поддържане на адекватна хидратация на пациентите, които развият диария или повръщане.

При възрастни пациенти дневната доза може да бъде намалена с 10 mg/kg, ако на две последователни визити се наблюдават повишение на серумния креатинин с >33% над средния от измерванията преди лечението и понижения на изчисления креатининов клирънс под долната референтна граница (<90 ml/min) и не могат да се припишат на други причини (вж. точка 4.2). При деца дозата може да се понижи с 10 mg/kg, ако изчисленият креатининов клирънс се понижи под долната референтна граница (<90 ml/min) и/или нивата на серумния креатинин се повишат над горната референтна граница за възрастта на две последователни визити.

След понижение на дозата при възрастни пациенти и деца лечението трябва да се спре, ако се наблюдава повишение на серумния креатинин >33% над средния от измерванията преди лечението и/или изчисленият креатининов клирънс спадне под долната референтна граница. Лечението може да се започне отново в зависимост от индивидуалните клинични обстоятелства.

Съобщава се за случаи на бъбречна тубулопатия предимно при деца и юноши с бета-таласемия, лекувани с EXJADE. Изследвания за протеинурия трябва да се извършват ежемесечно. При нужда могат също да се проследяват допълнителни маркери за бъбречната тубулна функция (напр. глюкозурия при недиабетици и ниски серумни нива на калия, фосфатите, магнезия или уратите, фосфатурия, аминокиселинурия). Понижение на дозата или спирането ѝ може да се обсъжда, ако има нарушения в нивата на тубулните маркери и/или ако това е клинично показано.

Ако, независимо от понижението на дозата или спирането, серумният креатинин остане значително повишен и има също персистираща патологична промяна в друг маркер за бъбречна функция (напр. протеинурия, синдром на Fanconi), пациентът трябва да се насочи към специалист по бъбречни заболявания и може да се имат предвид допълнителни специализирани изследвания (като бъбречна биопсия).

#### Чернодробна функция:

Наблюдават се повишения на чернодробните функционални тестове при пациенти, лекувани с EXJADE. В постмаркетинговия период има съобщения за случаи на чернодробна недостатъчност, понякога с фатален край, при пациенти, лекувани с EXJADE. Повечето от съобщенията за възникнала чернодробна недостатъчност са свързани с пациенти със значителен брой заболявания, включително предшестваща чернодробна цироза. Въпреки това не може да се отхвърли значението на EXJADE като допринасящ или влошаващ състоянието фактор (вж. точка 4.8).

Препоръчва се изследване на серумните трансминази, билирубина и алкалната фосфатаза преди започване на лечението, на всеки 2 седмици през първия месец от лечението и на всеки месец след приключване на лечението. Ако има персистиращо и прогресиращо повишение на нивата на серумните трансминази, които не могат да се припишат на други причини, EXJADE трябва да се спре. След като се изясни причината за патологичните промени в чернодробните функционални тестове или след връщане към нормалните нива може да се има предвид предпазливо повторно започване на лечението с по-ниска доза, последвано от постепенно повишение на дозата.

EXJADE не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане, тъй като не е проучван при такива пациенти. Лечение е започвано единствено при пациенти с изходни нива на трансминазите до 5 пъти над горната референтна граница (вж. точка 5.2).

При пациенти, при които очакваната продължителност на живота не е голяма (напр. при високорисков миелодиспластичен синдром), особено когато съпътстващи заболявания могат да повишат риска от поява на нежелани събития, ползите от EXJADE могат да бъдат ограничени и да не превъзхождат рисковете. Вследствие на това, не се препоръчва лечение с EXJADE при такива пациенти.

Необходимо е повишено внимание при пациентите в старческа възраст поради по-високата честота на нежелани реакции (по-специално диария).

Съобщава се за поява на язви и кървене от горните отдели на гастроинтестиналния тракт при пациенти, включително деца и подрастващи, получаващи EXJADE. При част от пациентите се наблюдават множествени язви (вж. точка 4.8). Има съобщения за случаи на фатални гастроинтестинални хеморагии, особено при пациенти в старческа възраст със злокачествени хематологични заболявания и/или нисък брой на тромбоцитите. По време на лечението с EXJADE лекуващите лекари и пациентите трябва да бъдат нащрек за признаци и симптоми на стомашно-чревна язва или кървене от страна на гастроинтестиналния тракт и да имат готовност своевременно да започнат по-нататъшно изследване или лечение, в случай че заподозрат наличието на сериозна нежелана реакция от страна на гастроинтестиналния тракт. Необходимо е повишено внимание при пациенти, които приемат EXJADE едновременно с вещества с изявен улцерогенен потенциал, като НСПВС, кортикостероиди или орални бифосфонати, при пациенти, получаващи антикоагуланти, както и при пациенти с тромбоцити под  $50\,000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/l$ ) (вж. точка 4.5).

По време на лечението с EXJADE може да се появят кожни обриви. В повечето случаи обривите отзвучават спонтанно. Когато се налага прекъсване на лечението, след отшумяване на обрива то може да се възобнови с по-ниска доза, последвана от постепенно повишаване на дозата. При тежките случаи това възобновяване може да се проведе в комбинация с кратък период на приложение на перорални кортикостероиди.

Случаи на сериозни реакции на свръхчувствителност (като анафилактичен шок и ангиоедем) са съобщени при пациенти, получаващи EXJADE, като началото на реакцията при повечето от случаите, настъпва през първия месец от лечението (вж. точка 4.8). Ако възникнат такива реакции, приемът на EXJADE трябва да бъде преустановен и да се осигури адекватна медицинска помощ.

Съобщават се слухови (отслабен слух) и очни (помътняване на лещата) нарушения (вж. точка 4.8). Препоръчва се преглед на слуха и зрението (включително фундоскопия) преди започване на лечението и на редовни интервали след това (всеки 12 месеца). Ако по време на лечението се забележат нарушения, може да се има предвид понижение или спиране на дозата.

По време на постмаркетинговия период се съобщава за поява на левкопения, тромбоцитопения или панцитопения, или агравирани на тези цитопении при пациенти на лечение с EXJADE. Повечето от пациентите са имали предхождащи хематологични заболявания, които често са били свързани с костномозъчна недостатъчност. Независимо от това, допринасящата или агравирателна роля не може да се изключи. Необходимо е да се обмисли прекъсване на лечението при пациенти, които развият необяснима цитопения.

Препоръчва се ежемесечно проследяване на серумния феритин, за да се оцени отговора на пациента към терапията (вж. точка 4.2). Ако серумният феритин спада трайно под  $500\ \mu\text{g}/l$ , трябва да се обмисли спиране на лечението.



Резултатите от изследванията на серумния креатинин, серумния феритин и серумните трансминази трябва да се записват и редовно да се оценяват за наличие на тенденции. Резултатите трябва също да се отбелязват в предоставената книжка на пациента.

В едно клинично проучване растежът и половото развитие на децата, лекувани с EXJADE в продължение на 5 години, не се повлияват. Въпреки това като обща предпазна мярка при лечението на деца със свръхобременяване с желязо поради кръвопреливане, телесното тегло, ръста и половото развитие трябва да се проследяват на редовни интервали (всеки 12 месеца).

Сърдечната дисфункция е известно усложнение на тежкото свръхобременяване с желязо. По време на дългосрочното лечение с EXJADE трябва да се проследява сърдечната функция при пациентите с тежко свръхобременяване с желязо.

Таблетките съдържат лактоза (1,1 mg лактоза за всеки mg от деферазирокс). Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит, глюкозо-галактозна малабсорбция или тежък лактазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

Не се препоръчва едновременната употреба на деферазирокс със съдържащи алуминий антиацидни продукти. Необходимо е повишено внимание, когато деферазирокс се комбинира с мощни индуктори на UDP-глюкуронозил трансферазата (УГТ) или със субстрати на CYP2C8 (вж. точка 4.5).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Едновременното приложение на EXJADE и съдържащи алуминий антиацидни продукти не е изследвано насочено. Въпреки че деферазирокс има по-нисък афинитет към алуминия отколкото към желязото, не се препоръчва да се приемат таблетки EXJADE със съдържащи алуминий антиацидни продукти (вж. точка 4.4).

Бионаличността на деферазирокс се повишава в различна степен, ако се приема с храната. Следователно EXJADE трябва да се приема на гладно поне 30 минути преди хранене, за предпочитане по едно и също време всеки ден (вж. точки 4.2 и 5.2).

Метаболизмът на деферазирокс зависи от УГТ ензимите. В проучване при здрави доброволци едновременното прилагане на EXJADE (еднократно приложена доза от 30 mg/kg) и мощния УГТ индуктор, рифампицин, (многократно приложена доза от 600 mg/ден) води до намаляване на експозицията на деферазирокс с 44% (90% CI: 37% - 51%). Следователно, едновременното прилагане на EXJADE с мощен УГТ индуктор (т.е. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ритонавир) може да доведе до понижаване на ефикасността на EXJADE (вж. точка 4.4). Серумният феритин на пациента трябва да се проследява по време и след комбинацията и дозата на EXJADE трябва да се променя, ако е необходимо.

В проучване сред здрави доброволци едновременното приложение на EXJADE и мидазолам (субстрат на CYP3A4) води до намаляване на експозицията на мидазолам с 17% (90% CI: 8% - 26%). В клинична обстановка е възможно ефектът да бъде по-явно изразен. Следователно, поради възможността от понижаване на ефикасността е необходимо да се внимава при прилагане на деферазирокс в комбинация със субстанции, които се метаболизират чрез CYP3A4 (като например циклоспорин, симвастатин, хормонални контрацептиви, бепридил, ерготамин).

Безопасността на EXJADE в комбинация с други хелатори на желязото не е установена. Затова той не трябва да се комбинира с други видове хелираща терапия (вж. точка 4.3).

Не се наблюдават никакви взаимодействия между EXJADE и дигоксин при здрави възрастни доброволци.

В проучване сред здрави доброволци едновременното прилагане на деферазирокс, като умерен CYP2C8 инхибитор (30 mg/kg/ден), и репаглинид – CYP2C8 субстрат, прилаган в еднократна доза от 0,5 mg, повишава AUC и C<sub>max</sub> на репаглинид съответно с около 2,3 пъти (90% CI [2,03-2,63]) и 1,6 пъти (90% CI [1,42-1,84]). Тъй като лекарственото взаимодействие при доза по-висока от 0,5 mg репаглинид не е установено, едновременната употреба на деферазирокс и репаглинид трябва да се избягва. Ако комбинацията е наложителна, трябва да се провежда внимателно клинично наблюдение и проследяване на кръвната захар (вж. точка 4.4). Не може да се изключи взаимодействие между деферазирокс и други субстрати на CYP2C8 като паклитаксел (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на EXJADE и витамин С не е изследвано насочено. Дозите на витамин С до 200 mg на ден не са свързани с нежелани последици.

Едновременното прилагане на EXJADE с вещества с познат улцерогенен потенциал, като НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина във високи дози), кортикостероиди или перорални бифосфонати, може да повиши риска от гастроинтестинална токсичност (вж. точка 4.4). Едновременното прилагане на EXJADE с антикоагуланти може също така да повиши риска от гастроинтестинален кръвоизлив. Необходимо е внимателно клинично проследяване при комбиниране на деферазирокс с тези вещества.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### Бременност

За деферазирокс няма клинични данни за експозирани бременности. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при токсични за майката дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Като предпазна мярка се препоръчва EXJADE да не се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

##### Кърмене

При проучванията върху животни е доказано, че деферазирокс се екскретира бързо и в значителна степен в кърмата на майката. Не се наблюдава никакъв ефект върху поколението. Не е известно дали деферазирокс се екскретира в човешката кърма. Не се препоръчва кърмене докато се приема EXJADE.

##### Фертилитет

Липсват данни за фертилитета при хора. При животни не се откриват нежелани реакции върху фертилитета на мъжките и женските индивиди (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите на EXJADE върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, имащи нечестата нежелана реакция на замаяност трябва да подхождат предпазливо при шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Най-честите реакции, съобщавани по време на хронично лечение с EXJADE при възрастни пациенти и деца, включват стомашно-чревни нарушения при около 26% от пациентите (главно гадене, повръщане, диария или коремни болки) и кожен обрив при около 7% от пациентите. Диарията се съобщава по-често при деца на възраст от 2 до 5 години отколкото при по-възрастни пациенти. Тези реакции са дозозависими, предимно леки до умерено тежки, по правило преходни и повечето отзвучават дори, ако лечението се продължи.

По време на клиничните проучвания повишения на серумния креатинин от >33% на  $\geq 2$  последователни измервания, понякога над горната референтна граница, възникват при около 36% от пациентите. Те са дозозависими. Около две трети от пациентите, показващи повишение на серумния креатинин се връщат под нивото от 33% без промяна на дозата. При оставащата трета повишението на серумния креатинин не винаги отговаря на понижението или спирането на дозата. Всъщност, в някои случаи, се наблюдава само стабилизиране на стойностите на серумния креатинин след понижаване на дозата (вж. точка 4.4).

Жлъчни камъни и свързани билиарни нарушения се съобщават при около 2% от пациентите. Повишения на серумните трансминази се съобщават като нежелана лекарствена реакция при 2% от пациентите. Повишенията на трансминазите повече от 10 пъти над горната референтна граница, които предполагат хепатит, не са чести (0,3%). По време на постмаркетинговия опит с EXJADE се съобщава за случаи на чернодробна недостатъчност, особено при пациенти с предшестваща чернодробна цироза (вж. точка 4.4). Както при останалите видове хелираща терапия за желязо, загуба на слух за високите честоти и помътняване на лещата (ранна катаракта) се наблюдават нечесто при пациентите, лекувани с EXJADE (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са подредени по-долу съобразно следния принцип: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1.

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
С неизвестна честота:	Панцитопения <sup>1</sup> , тромбоцитопения <sup>1</sup>
<b>Нарушения на имунната система</b>	
С неизвестна честота:	Реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия и ангиоедем) <sup>1</sup>
<b>Психични нарушения</b>	
Нечести:	Тревожност, нарушения на съня
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести:	Главоболие
Нечести:	Замаяност
<b>Нарушения на очите</b>	
Нечести:	Ранна катаракта, макулопатия
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Нечести:	Загуба на слуха
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Нечести:	Фаринго-ларингеална болка
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Чести:	Диария, запек, повръщане, гадене, коремни болки, подуване на корема, диспепсия
Нечести:	Гастроинтестинален кръвоизлив, стомашна язва (включително множествени язви), язва на дванадесетопръстника, гастрит
Редки:	Езофагит
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Чести:	Повишаване на трансаминазите
Нечести:	Хепатит, холелитиаза
С неизвестна честота:	Чернодробна недостатъчност <sup>1</sup>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Чести:	Обрив, сърбеж
Нечести:	Нарушена пигментация
С неизвестна честота:	Левкоцитокластичен васкулит <sup>1</sup> , уртикария <sup>1</sup> , еритема мултиформе <sup>1</sup> , алопеция <sup>1</sup>
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Много чести:	Повишен креатинин в кръвта
Чести:	Протеинурия
Нечести:	Бъбречна тубулопатия (придобит синдром на Fanconi), глюкозурия
С неизвестна честота:	Остра бъбречна недостатъчност <sup>1</sup>
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Нечести:	Пирексия, оток, умора

<sup>1</sup> Нежелани реакции, съобщени по време на постмаркетинговия опит. Те са обобщени от спонтанни съобщения, за които не винаги е възможно надеждно да се установи честотата или причинно-следствената връзка с експозицията на лекарствения продукт.

#### 4.9 Предозиране

Съобщени са случаи на предозиране (2-3 пъти над предписаната доза за няколко седмици). В един от случаите, това е довело до субклиничен хепатит, който е отзвучал след преустановяване на приема. Единичните дози 80 mg/kg при пациенти с таласемия и свръхобременяване с желязо причиняват леки гадене и диария.

Острите признаци на предозиране може да включват гадене, повръщане, главоболие и диария. Предозирането може да се лекува чрез предизвикване на повръщане или чрез стомашна промивка и чрез симптоматично лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Желязо хелиращ лекарствен продукт, АТС код: V03AC03

Деферазирокс е перорален хелатор, който е високоселективен за желязо (III). Той е тризъб лиганд, който свързва желязото с висок афинитет в отношение 2:1. Деферазирокс увеличава екскрецията на желязото предимно с фецеса. Деферазирокс има нисък афинитет към цинка и медта и не причинява постоянно ниски серумни нива на тези метали.

При едно метаболитно проучване на желязното равновесие на възрастни пациенти с таласемия със свръхобременяване с желязо EXJADE в дневни дози от 10, 20 и 40 mg/kg индуцира средна нетна екскреция съответно на 0,119, 0,329 и 0,445 mg Fe/kg телесно тегло/ден.

EXJADE е изследван при 411 възрастни (на възраст  $\geq 16$  години) и 292 деца (на възраст от 2 до <16 години) с хронично свръхобременяване с желязо поради кръвопреливания. От децата 52 са на възраст от 2 до 5 години. Основните заболявания, налагащи преливане, включват бета-таласемия, сърповидно-клетъчна анемия и други наследствени и придобити анемии (миелодиспластични синдроми, синдром на Diamond-Blackfan, апластична анемия и други много редки анемии).

Ежедневното лечение в дози от 20 и 30 mg/kg за една година при често трансфузирани възрастни пациенти и деца с бета-таласемия води до понижение на показателите за желязото в организма. Чернодробните концентрации на желязо са понижени със съответно около -0,4 и -8,9 mg Fe/g черен дроб (биопсично сухо тегло (ст)) средно, а серумният феритин е понижен със съответно около -36 и -962  $\mu\text{g/l}$  средно. В същите дози отношенията на екскрецията на желязо : приемът на желязо е съответно 1,02 (показващо нетния железен баланс) и 1,67 (показващо нетното отделяне на желязо). EXJADE индуцира сходни отговори при пациентите със свръхобременяване с желязо с други видове анемия. Дневните дози от 10 mg/kg за една година може да поддържат нивата на чернодробното желязо и серумния феритин и индуцират нетен железен баланс при пациентите, получаващи редки преливания или обменни преливания. Серумният феритин, оценен чрез ежемесечно проследяване, отразява промените в концентрациите на чернодробното желязо, което показва, че тенденциите в серумния феритин може да се използват за проследяване на отговора към терапията. Ограничените клинични данни (29 пациенти с нормална сърдечна функция в началото) с MRI показват, че лечението с EXJADE 10-30 mg/kg/ден за 1 година може също да понижи нивата на желязото в сърцето (средно MRI T2\*повишение от 18,3 до 23,0 милисекунди).

Главният анализ на основното сравнително проучване при 586 пациенти, страдащи от бета-таласемия и свръхобременяване с желязо поради преливане не показва не - инфериорност на EXJADE спрямо дефероксамин в анализа на общата група пациенти. От *post-hoc* анализа на това проучване изглежда, че в подгрупата на пациентите с чернодробни концентрации на желязото  $\geq 7$  mg Fe/g ст, лекувани с EXJADE (20 и 30 mg/kg) или дефероксамин (35 до  $\geq 50$  mg/kg), са постигнати критериите за не - инфериорност -. Въпреки това при пациентите с чернодробна концентрация на желязо <7 mg Fe/g ст, лекувани с EXJADE (5 и 10 mg/kg) или дефероксамин (20 до  $\geq 35$  mg/kg), не - инфериорност не е установена поради нееквивалентност в дозирането на двата хелатора. Тази нееквивалентност възниква, тъй като на пациентите на дефероксамин е било позволено да останат на своята доза от преди проучването, дори ако тя е била по-висока от определената от протокола доза. В това пилотно проучване са участвали петдесет и шест пациенти на възраст под 6 години като 28 са получавали EXJADE.

От предклиничните и клиничните проучвания изглежда, че EXJADE може да е толкова активен, колкото дефероксамин, когато се използва в дозово съотношение 2:1 (т.е. доза на EXJADE, която числено е на половина от дозата на дефероксамин). Въпреки това тези препоръки за дозиране не са оценени проспективно при клинични проучвания.

Освен това при пациентите с чернодробна концентрация на желязото  $\geq 7$  mg Fe/g ст с различни видове редки анемии или сърповидно-клетъчна анемия EXJADE в доза до 20 и 30 mg/kg води до понижение на чернодробната концентрация на желязото и на серумния феритин, които са сравними с получените при пациенти с бета таласемия.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Деферазирокс се абсорбира след перорално приложение със средно време до максималната плазмена концентрация ( $t_{max}$ ) от около 1,5 до 4 часа. Абсолютната бионаличност (AUC) на деферазирокс от EXJADE таблетки е около 70% в сравнение с интравенозната доза. Общата експозиция (AUC) е приблизително удвоена, ако се приема заедно с богата на мазнини закуска (>50% съдържание на мазнини). Бионаличността (AUC) на деферазирокс е умерено (приблизително 13-25%) повишена, когато се приема 30 минути преди хранене с нормално или високо съдържание на мазнини.

### Разпределение

Деферазирокс се свързва във висока степен (99%) с плазмените белтъци, почти изцяло със серумния албумин, и има малък обем на разпределение от приблизително 14 литра при възрастни.

### Биотрансформация

Глюкуронирането е главният метаболитен път за деферазирокс с последваща билиарна екскреция. Вероятно е съществуването на деконюгиране на глюкуронидите в червата и последваща реабсорбция (ентерохепатален цикъл): в проучване при здрави доброволци прилагането на колестирамин след еднократно прилагане на деферазирокс води до 45% понижение на експозицията на деферазирокс (AUC).

Деферазирокс се глюкуронира главно от UGT1A1 и в по-малка степен от UT1A3.

Катализираният от CYP450 (оксидативен) метаболизъм на деферазирокс изглежда е минимален при хора (около 8%). Не се наблюдава никакво инхибиране на метаболизма на деферазирокс от хидроксиурея *in vitro*.

### Елиминиране

Деферазирокс и метаболитите му се екскретират основно във фецеса (84% от дозата). Бъбречната екскреция на деферазирокс и метаболитите му е минимална (8% от дозата). Средният елиминационен полуживот ( $t_{1/2}$ ) варира от 8 до 16 часа. В билиарната екскреция на деферазирокс участват транспортерите MRP2 и MXR (BCRP).

### Линейност/нелинейност

$C_{max}$  и  $AUC_{0-24h}$  на деферазирокс се повишават приблизително линейно с дозата при условия на стационарно състояние. При многократно дозиране експозицията нараства с фактор на акумулиране от 1,3 до 2,3.

## Характеристики на пациентите

### *Деца*

Общата експозиция на юношите (12 до  $\leq 17$  години) и деца (2 до  $< 12$  години) на деферазирокс след еднократни и многократни дози е по-ниска от тази при възрастни пациенти. При деца под 6 годишна възраст експозицията е около 50% по-ниска отколкото при възрастни. Тъй като дозата се променя индивидуално в зависимост от отговора, не се очаква това да има последствия.

### *Пол*

Жените имат средно по-нисък привиден клирънс (с 17,5%) за деферазирокс в сравнение с мъжете. Тъй като дозирането се променя индивидуално в зависимост от отговора, не се очаква това да има клинични последствия.

### *Пациенти в напреднала възраст*

Фармакокинетиката на деферазирокс не е проучвана при пациенти в напреднала възраст (на възраст на и над 65 години).

### *Бъбречно и чернодробно увреждане*

Фармакокинетиката на деферазирокс не е проучвана при пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на деферазирокс не се повлиява от нива на серумните трансминази до 5 пъти над горната референтна граница.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни не показват особен риск за пациентите със свръхобременяване с желязо на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност или карциногенен потенциал. Основните резултати са бъбречна токсичност и помътняване на лещата (катаракта). Подобни резултати се наблюдават при новородени и млади животни. Счита се, че бъбречната токсичност е основно поради отнемане на желязото при животни, които преди това не са били свръхобременени с желязо.

Тестовите за генотоксичност *in vitro* са или отрицателни (тест на Ames, тест за хромозомни аберации) или положителни (V79 скрийн). Деферазирокс предизвиква образуване на микроядра *in vivo* в костния мозък, но не и в черния дроб, на необременени с желязо плъхове в летални дози. Такива ефекти не се наблюдават при предварително обременени с желязо плъхове. Деферазирокс не се е оказал канцерогенен, при приложение на плъхове при едно 2-годишно проучване и трансгенни p53<sup>±</sup>- хетерозиготни мишки при едно 6-месечно проучване.

Потенциалът за токсичност към репродуктивните функции е оценен при плъхове и зайци. Деферазирокс не се е оказал тератогенен, но е причинил повишена честота на промени в скелета и мъртвородени при плъхове във високи дози, които са с тежка токсичност за несвръхобременените с желязо майки. Деферазирокс не причинява други ефекти върху фертилитета или репродуктивните възможности.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат  
Кросповидон тип А  
Целулоза, микрокристална  
Повидон  
Натриев лаурилсулфат  
Силициев диоксид, колоиден, безводен  
Магнезиев стеарат

## **6.2 Несъвместимости**

Не се препоръчва диспергиране в газирани напитки или мляко съответно поради запенване и бавно диспергиране.

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

## **6.5 Данни за опаковката**

PVC/PE/PVDC/алуминиеви блистери

Опаковки, съдържащи 28, 84 или 252 диспергиращи се таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Обединеното кралство

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/356/005  
EU/1/06/356/006  
EU/1/06/356/009

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

28.08.2006

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**



**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,  
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **А. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Германия

## **Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

### **• УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) ще създаде програма за наблюдение за събиране на информация за демографските характеристики на пациентите, на които е предписан Exjade, всякакви нежелани реакции и причини за спиране на Exjade. Официалните протоколи за стражевото мониториране трябва да се преглеждат от СНМР.

ПРУ трябва да подsigури това, че при пускането на пазара за всички лекари, за които се очаква, че ще предписват Exjade, е осигурена информационен пакет за лекари, съдържащ следното:

Информация за продукта

Информация за лекари относно Exjade (брошура и джобна карта)

Информационен пакет за пациента

Информацията за лекари относно Exjade трябва да съдържа следните основни елементи:

- Необходимостта да се проследява ежемесечно серумният феритин
- Това, че Exjade причинява повишение на серумния креатинин при някои пациенти
  - Необходимостта да се проследява серумният креатинин
    - Двукратно преди започване на лечението
    - Всяка седмица през първия месец от започване на лечението или след промяна на терапията
    - Ежемесечно след това
  - Необходимостта да се понижи дозата с 10 mg/kg, ако серумния креатинин се повишава:
    - Възрастни: >33% над изходното ниво и креатининов клирънс < долната референтна граница (ДРГ) (90 ml/min)
    - Деца: или >горната референтна граница (ГРГ) или креатининовият клирънс пада до <ДРГ на две последователни визити.

- Необходимостта да се прекъсне лечението след намаляване на дозата, ако серумният креатинин се повишава:
  - Възрастни и деца: остава >33% над изходното ниво или креатининов клирънс <ДРГ (90 ml/min)
- Необходимостта да се обмисли бъбречна биопсия:
  - Когато серумният креатинин е повишен и, ако не се открие друго патологично отклонение (напр. протеинурия, признаци на синдром на Фанкони).
- Значението на измерването на креатининовия клирънс
- Кратък преглед на методите за измерване на креатининовия клирънс
- Това, че настъпва повишение на серумните трансминази при пациенти, лекувани с Ехjade
  - Необходимостта от чернодробни функционални тестове преди предписването, а след това на ежемесечни интервали или по-често, ако е клинично показано
  - Да не се предписва на пациенти с предхождащо тежко чернодробно заболяване
  - Необходимостта да се прекъсне лечението, ако се забележи персистиращо и прогресивно повишение на чернодробните ензими.
- Необходимостта от ежегоден преглед на слуха и зрението
- Необходимостта от упътваща таблица, очертаваща измерванията преди лечението на серумния креатинин, креатининовия клирънс, протеинурията, чернодробните ензими, феритина като например:

Преди започване на лечение	
Серумен креатинин на Ден - X	Стойност 1
Серумен креатинин на Ден - Y	Стойност 2

X и Y са дните (следва да се определят), когато трябва да се извършат измерванията преди започване на лечението.

- Това, че базата данни за безопасността на Ехjade е ограничена и лекарите се насърчават да набират пациенти в програмата за надзор (стражеви мониторинг на сайта и педиатричен регистър), за да увеличат знанията за честотата на важните нежелани лекарствени реакции (НЛР).  
Събраната информация трябва да включва:
  - Анонимни подробности за пациента – възраст, пол, тегло
  - Анамнеза за кръвопреливанията и нужди от кръвопреливане
  - Начална доза на Ехjade и последвали промени в дозата
  - Съпътстващо лечение
  - Запис на измерванията на серумния креатинин, креатининовия клирънс, протеинурията, чернодробните ензими, феритина
  - Бъбречна хистология, ако е налична
  - Причини за спиране на лечението
  - НЛР
- Програмата за обучение трябва да подтикне лекарите да съобщават сериозните НЛР и определени подобрени НЛР като тези по-долу:
  - Всички сериозни НЛР
  - Персистиращо и прогресивно повишение на чернодробните ензими
  - Повишение на нивата на серумния креатинин (>33% над изходното ниво) или понижаване на креатининовия клирънс (<90 ml/min)
  - Значителни промени, открити при изследването на слуха и зрението
  - Жлъчни камъни
  - Неочаквани НЛР съгласно кратката характеристика на продукта (КХП).

Информационният пакет за пациента трябва да включва следната информация:

Листовка за пациента

- Информация за нуждата от редовно проследяване, и кога трябва да се провежда то, на серумния креатинин, креатининовия клирънс, чернодробните ензими, феритина
- Информация, че може да се обсъжда бъбречна биопсия, ако възникнат значими бъбречни увреждания
- Книжка на пациента, където лекарят може да записва резултатите от горните изследвания заедно с дозата на Exjade
- Напомняща карта за датите и изследванията

## • ДРУГИ УСЛОВИЯ

*Система за лекарствена безопасност*

ПРУ трябва да осигури съществуването и функционирането на система за лекарствена безопасност преди продуктът да бъде пуснат на пазара и докато пуснатият на пазара продукт остане в употреба.

*План за управление на риска*

ПРУ приема да извърши проучвания и допълнителни дейности за лекарствена безопасност, описани подробно в плана за лекарствена безопасност.

ПРУ трябва да информира ЕМЕА и СНМР за състоянието и резултатите от програмата за лекарствена безопасност във всяка страна-членка в рамките на 6 месеца от решението и при всяка актуализация на плана за управление на риска на ЕС. Този доклад ще дава също подробности за НЛР, посочени по-горе.

Както е според изискванията на законодателството, следните НЛР трябва да се насочват незабавно към съответните компетентни власти както е обобщено в докладите по-горе:

- Повишение на чернодробните ензими >10xГРГ
- Сериозно повишение на креатинина
- Резултатите бъбречните биопсии, ако са налични
- Катаркти
- Отслабване на слуха
- Жлъчни камъни

Трябва да се представя актуализиран План за управление на риска съгласно насоките на СНМР за системите за управление на риска за лекарствените продукти, употребявани при хора.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EXJADE 125 mg диспергиращи се таблетки  
Деферазирокс

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 125 mg деферазирокс.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Виж листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

28 диспергиращи се таблетки  
84 диспергиращи се таблетки  
252 диспергиращи се таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение. Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Да се използва само както е указано от лекаря.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Обединеното кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/356/001	28 диспергиращи се таблетки
EU/1/06/356/002	84 диспергиращи се таблетки
EU/1/06/356/007	252 диспергиращи се таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

Приемайте това лекарство на гладно.  
Диспергирайте таблетките във вода или плодов сок преди поглъщане. Не ги поглъщайте цели и не ги дъвчете.

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

EXJADE 125 mg



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EXJADE 125 mg диспергиращи се таблетки  
Деферазирокс

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EXJADE 250 mg диспергиращи се таблетки  
Деферазирокс

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 250 mg деферазирокс.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вж. листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

28 диспергиращи се таблетки  
84 диспергиращи се таблетки  
252 диспергиращи се таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение. Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Да се използва само както е указано от лекаря.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Обединеното кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/356/003	28 диспергиращи се таблетки
EU/1/06/356/004	84 диспергиращи се таблетки
EU/1/06/356/008	252 диспергиращи се таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

Приемайте това лекарство на гладно.  
Диспергирайте таблетките във вода или плодов сок преди поглъщане. Не ги поглъщайте цели и не ги дъвчете.

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

EXJADE 250 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EXJADE 250 mg диспергиращи се таблетки  
Деферазирокс

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EXJADE 500 mg диспергиращи се таблетки  
Деферазирокс

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 500 mg деферазирокс.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Виж листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

28 диспергиращи се таблетки  
84 диспергиращи се таблетки  
252 диспергиращи се таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение. Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Да се използва само както е указано от лекаря.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Обединеното кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/356/005	28 диспергиращи се таблетки
EU/1/06/356/006	84 диспергиращи се таблетки
EU/1/06/356/009	252 диспергиращи се таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

Приемайте това лекарство на гладно.  
Диспергирайте таблетките във вода или плодов сок преди поглъщане. Не ги поглъщайте цели и не ги дъвчете.

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

EXJADE 500 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EXJADE 500 mg диспергиращи се таблетки  
Деферазирокс

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**Б. ЛИСТОВКА**



## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

**EXJADE 125 mg диспергиращи се таблетки**  
**EXJADE 250 mg диспергиращи се таблетки**  
**EXJADE 500 mg диспергиращи се таблетки**  
Деферазирокс (Deferasirox)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или Вашето дете. Не го преотстъпвайте на никого друг за каквито и да било други болести.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

### **В тази листовка:**

1. Какво представлява EXJADE и за какво се използва
2. Преди да приемете EXJADE
3. Как да приемате EXJADE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате EXJADE
6. Допълнителна информация

## **1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА EXJADE И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

### **Какво представлява EXJADE**

EXJADE съдържа активно вещество, наречено деферазирокс. То е *хелатор на желязото*, което представлява лекарство, използвано за отстраняване на излишното желязо от организма (наричано още свръхобременяване с желязо).

### **За какво се използва EXJADE**

EXJADE се използва за лечение на свръхобременяването с желязо, причинено от кръвопреливанията.

Може да са необходими повторни кръвопреливания при пациентите с различни видове анемия (например таласемия, сърповидно-клетъчна анемия или миелодиспластичен синдром). Повторните кръвопреливания обаче може да причинят натрупване на излишък от желязо. Това е така, тъй като кръвта съдържа желязо и организмът Ви не разполага с естествен начин за отстраняване на излишното желязо, който получавате с Вашите кръвопреливания. С времето излишното желязо може да увреди важни органи като черния дроб и сърцето. Използват се лекарства, наречени *хелатори на желязото*, за отстраняване на излишното желязо и да се намали риска то да причини органно увреждане.

EXJADE се използва за лечение на хроничното свръхобременяване с желязо, причинено от честите кръвопреливания, при пациенти с бета таласемия майор на възраст на и над 6 години.

EXJADE се използва също, когато лечението с дефероксамин е противопоказано или недостатъчно при пациенти с бета таласемия майор със свръхобременяване с желязо, причинено от нечести кръвопреливания, при пациенти с други видове анемия и при деца на възраст от 2 до 5 години.

### **Как действа EXJADE**

EXJADE захваща и отстранява излишното желязо, което след това се екскретира основно в изпражненията.

## **Проследяване на Вашето лечение с EXJADE**

Ще Ви бъдат правени редовни изследвания на кръвта и урината по време на Вашето лечение. Чрез тях ще се проследява количеството на желязото в организма Ви (нивото на *феритина* в кръвта), за да се види колко добре действа EXJADE. Изследванията ще проследяват също бъбречната Ви функция (нивото на креатинина в кръвта, наличие на белтък в урината) или чернодробната функция (нивото на трансаминазите в кръвта). Вашият лекар ще има предвид тези кръвни изследвания, когато определя най-подходящата за Вас доза на EXJADE.

Ще получите книжка от Вашия лекар, която ще Ви помогне да проследявате своя отговор към EXJADE. Вашият лекар ще записва кръвните Ви изследвания в тази книжка на всяка визита. Съхранявайте книжката на сигурно място и я носете със себе си всеки път, когато посещавате Вашия лекар.

Като предпазна мярка всяка година по време на лечението ще бъдат изследвани зрението и слуха Ви.

Ако имате някакви допълнителни въпроси как действа EXJADE или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар.

## **2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ EXJADE**

Следвайте внимателно всички указания на лекаря. Те могат да се различават от общата информация в тази листовка.

### **Не приемайте EXJADE**

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към деферазирокс или към някоя от останалите съставки на EXJADE, изброени в точка 6 тази листовка. Ако това се отнася за Вас, **кажете на Вашия лекар преди да приемате EXJADE**. Ако мислите, че може да сте алергични, попитайте Вашия лекар за съвет.
- ако имате бъбречно заболяване.
- ако понастоящем приемате друго лекарство хелатор на желязото.

### **EXJADE не се препоръчва**

- ако сте с напреднал стадий на миелодиспластичен синдром (MDS) или имате рак в напреднал стадий.

### **Обърнете специално внимание при употребата на EXJADE**

- ако имате проблем с черния дроб.
- ако имате проблем със сърцето поради свръхобременяването с желязо.
- ако забележите значително намаляване на количеството на отделена от Вас урина (признак на бъбречен проблем).
- при поява на тежък обрив или затруднено дишане и замаяност, или подуване, главно в областта на лицето и гърлото (признаци на тежка алергична реакция).
- при поява на обрив, зачервяване на кожата, мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, възпалено гърло (признаци на тежка кожна реакция).
- ако имате комбинация от следните симптоми: сънливост, болка в горната дясна половина на корема, пожълтяване или засилено пожълтяване на кожата или очите и тъмна урина (признаци на чернодробни проблеми).
- ако повърнете кръв и/или имате черни изпражнения.
- ако имате чести болки в корема, особено след нахранване или прием на EXJADE.
- ако имате често парене зад гръдната кост.
- ако приемате или наскоро сте приемали някакви болкоуспокояващи средства, противовъзпалителни лекарства или перорални бифосфонати (вж. “Прием на други лекарства”).

- ако приемате или наскоро сте приемали антикоагуланти (вж. “Прием на други лекарства”).
  - ако имате ниски нива на тромбоцити в кръвта.
- Ако някое от изброените се отнася за Вас, кажете веднага на Вашия лекар.

### **Прием на други лекарства**

Антиацидните средства (лекарства, приемани за лечение на стомашни киселини), съдържащи алуминий, не трябва да се приемат по същото време на деня като EXJADE.

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Те включват по-специално:

- циклоспорин (използва се за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган от организма или при някои други състояния, като ревматоиден артрит или атопичен дерматит),
- симвастатин (използва се за понижаване на холестерола), болкоуспокояващи или противовъзпалителни средства (напр. аспирин, ибупрофен, кортикостероиди),
- перорални бифосфонати (използват се за лечение на остеопороза),
- антикоагуланти (използват се за предотвратяване или лечение на съсирването на кръвта).
- хормонални контрацептиви (противозачатъчни средства),
- бепридил, ерготамин,
- репаглинид (използва се при лечение на диабет),
- рифампицин (използва се при лечение на туберкулоза),
- фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин (използва се при лечение на епилепсия),
- ритонавир (използва се при лечение на СПИН инфекция),
- паклитаксел (използва се при лечение на рак).

### **Хора в старческа възраст (на възраст на и над 65 години)**

EXJADE може да се използва от хора на възраст над 65 години в същата доза като за останалите възрастни. Пациентите в старческа възраст могат да имат по-чести нежелани реакции, отколкото по-младите пациенти. Те трябва да бъдат внимателно проследявани от своя лекар за поява на нежелани реакции, които могат да изискват коригиране на дозата.

### **Деца и юноши (на възраст от 2 до 17 години)**

EXJADE може да се употребява при юноши и деца на възраст над 2 години. С израстването на пациента лекарят ще промени дозата.

### **Бременност и кърмене**

EXJADE не се препоръчва при бременност освен в случаите на категорична необходимост. Ако сте бременна или мислите, че може да сте, кажете на Вашия лекар, който ще обсъди с Вас дали можете да приемате EXJADE по време на бременността Ви.

Кърменето не се препоръчва при лечение с EXJADE. Кажете на Вашия лекар, ако кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Ако се почувствате замаяни след прием на EXJADE, не шофирайте и не работете с инструменти и машини докато не се почувствате нормално отново.

### **Важна информация относно някои от съставките на EXJADE**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар преди да приемете този лекарствен продукт.

### 3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ EXJADE

Винаги приемайте EXJADE точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### Каква доза EXJADE да приемате

Дозата на EXJADE е свързана с телесното тегло на всички пациенти. Вашият лекар ще изчисли дозата, от която се нуждаете и ще Ви каже колко таблетки да приемате всеки ден.

- Обичайната дневна доза в началото на лечението е 20 mg на килограм телесно тегло. Може да се препоръчва по-висока или по-ниска начална доза от Вашия лекар в зависимост от индивидуалните ви нужди от лечение.
- В зависимост от отговора Ви към лечението, Вашият лекар може по-късно да промени лечението Ви на по-висока или по-ниска доза.
- Максималната препоръчвана дневна доза е 40 mg на килограм телесно тегло.

#### Кога да приемате EXJADE

- Приемайте EXJADE веднъж дневно, всеки ден, приблизително по едно също време на деня.
- Приемайте таблетките на гладно.

След това изчакайте поне 30 минути преди да приемете каквато и да е храна.

Приемът на EXJADE по едно и също време всеки ден ще Ви помогне да запомните кога да приемате Вашите таблетки.

#### Как да приемате EXJADE:

- **Пуснете** таблетката(ите) в чаша с вода или сок от ябълка или портокал (100 до 200 ml).
- **Разбъркайте** докато таблетката(ите) се разтвори(ят) напълно. Течността в чашата ще изглежда мътна.
- **Изпийте** цялото съдържание на чашата. След това добавете малко вода или сок към това, което е останало в чашата, и също го изпийте.

Не разтваряйте таблетките в газирани напитки или мляко.  
Не дъвчете, не разчупвайте и не размачквайте таблетките.  
Не поглъщайте таблетките цели.



#### Колко дълго да приемате EXJADE

**Продължете да приемате EXJADE всеки ден докато Вашия лекар Ви каже.** Това е дългосрочно лечение, продължаващо вероятно месеци или години. Вашият лекар ще проследява редовно състоянието Ви, за да проверява дали лечението Ви има желания ефект (вижте също точка 1.: “Проследяване на Вашето лечение с EXJADE”).

Ако имате въпроси относно това колко дълго да приемате EXJADE, говорете с Вашия лекар.

#### Ако сте приели повече от необходимата доза EXJADE

Ако сте приели повече от необходимата доза EXJADE или ако някой друг приеме Вашите таблетки по случайност, незабавно се свържете с Вашия лекар или болница за съвет. Покажете им опаковката на таблетките. Може да се наложи медицинско лечение

### **Ако сте пропуснали да приемете EXJADE**

Ако пропуснете доза, вземете я веднага след като си спомните за това през деня. Приемете следващата си доза според схемата. Не вземайте двойна доза на следващия ден, за да компенсирате пропуснатата(ите) таблетка(и).

### **Ако сте спрели приема EXJADE**

Не спирайте приема на EXJADE, освен ако Вашият лекар не Ви каже това. Ако спрете приема излишното желязо няма повече да се отстранява от организма Ви (вижте също по-горе точка “Колко дълго да приемате EXJADE”).

## **4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

Както всички лекарства, EXJADE може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето от нежеланите реакции са леки до умерено тежки и по правило ще изчезнат след няколко дни до няколко седмици от лечението.

Не се тревожете от този списък от възможни нежелани реакции. Може да не получите нито една от тях.

### **Някои нежелани реакции биха могли да бъдат сериозни и налагат незабавна медицинска намеса.**

*Тези нежелани реакции са нечести или редки*

- Ако получите тежък обрив, или затруднено дишане и замаяност, или подуване основно на лицето и гърлото (признаци на тежка алергична реакция),
- Ако забележите значително намаляване на обема на Вашата урина (признак на бъбречен проблем),
- Ако имате комбинация от следните симптоми: сънливост, болка в горната дясна половина на корема, пожълтяване или засилено пожълтяване на кожата или очите и тъмна урина (признаци на чернодробни проблеми),
- Ако повърнете кръв и/или имате черни изпражнения,
- Ако имате чести болки в корема, особено след нахранване или прием на EXJADE,
- Ако имате често парене зад гръдната кост,
- Ако имате частична загуба на зрение,

**кажете незабавно на Вашия лекар.**

### **Някои нежелани реакции могат да станат сериозни.**

*Тези нежелани реакции не са чести, т. е. т може да засегнат по-малко от 1 от всеки 100 пациенти.*

- Ако получите неясно или замъглено виждане,
- Ако получите отслабване на слуха,

**кажете на Вашия лекар, колкото е възможно по-скоро.**

### **Някои нежелани реакции са много чести.**

*Тези нежелани реакции може да засегнат повече от 1 от всеки 10 пациенти.*

- Нарушение на изследванията за бъбречната функция.

### **Някои нежелани реакции са чести.**

*Тези нежелани реакции може да засегнат между 1 и 10 от всеки 100 пациенти.*

- Стомашно-чревни нарушения, като гадене, повръщане, диария, коремни болки, подуване, запек, нарушено храносмилане
- Обрив
- Главоболие

Ако някоя от тях Ви засегне тежко, кажете на Вашия лекар.

### **Други нежелани реакции не са чести.**

*Тези нежелани реакции може да засегнат по-малко от 1 от всеки 100 пациенти.*

- Замаяност
- Повишена температура
- Болки в гърлото
- Подуване на ръцете и краката
- Промяна в цвета на кожата
- Тревожност
- Нарушение на съня
- Умора

Ако някоя от тях Ви засегне тежко, кажете на Вашия лекар.

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

- Понижаване на броя на клетките, участващи в съсирването на кръвта (тромбоцитопения) или на всички видове кръвни клетки (панцитопения)
- Косопад
- Обрив, зачервяване на кожата, мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, възпалено гърло (признаци на тежка кожна реакция)

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

## **5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ EXJADE**

- Съхранявайте на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте EXJADE след срока на годност отбелязан върху блистера и картонената кутия. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
- Не използвайте никаква опаковка, която показва признаци на вмешателство.

## **6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ**

### **Какво съдържа EXJADE**

Активното вещество е: деферазирокс.

Всяка таблетка EXJADE 125 mg съдържа 125 mg деферазирокс.

Всяка таблетка EXJADE 250 mg съдържа 250 mg деферазирокс.

Всяка таблетка EXJADE 500 mg съдържа 500 mg деферазирокс.

Другите съставки са: лактоза монохидрат, кросповидон тип А, повидон, натриев лаурилсулфат, микрокристална целулоза, колоиден силициев диоксид и магнезиев стеарат.

### **Как изглежда EXJADE и какво съдържа опаковката**

EXJADE се предлага като диспергиращи се таблетки. Таблетките са почти бели, кръгли и плоски. Всяка таблетка съдържа 125 mg, 250 mg и 500 mg деферазирокс:

- Таблетките EXJADE от 125 mg са с щампа “J 125” върху всяка таблетка.
- Таблетките EXJADE от 250 mg са с щампа “J 250” върху всяка таблетка.
- Таблетките EXJADE от 500 mg са с щампа “J 500” върху всяка таблетка.

Всяка блистерна опаковка съдържа 28, 84 или 252 диспергиращи се таблетки.

Не всички видове опаковки или концентрации може да се предлагат във Вашата страна.

**Притежател на разрешението за употреба**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Обединеното кралство

**Производител**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma GmbH  
Tél/Tel: +49 911 273 0

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Тел.: +36 1 457 65 00

**Česká republika**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2298 3217

**Danmark**

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

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Ελλάδα**

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

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 550 8888

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +40 21 31299 01

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Дата на последно одобрение на листовката**