

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EXJADE 90 mg comprimate filmate
EXJADE 180 mg comprimate filmate
EXJADE 360 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

EXJADE 90 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține deferasirox 90 mg.

EXJADE 180 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține deferasirox 180 mg.

EXJADE 360 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține deferasirox 360 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

EXJADE 90 mg comprimate filmate

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

EXJADE 180 mg comprimate filmate

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

EXJADE 360 mg comprimate filmate

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

- la pacienții copii și adolescenți cu beta-talasemie majoră, cu supraîncărcare cronică cu fer secundară transfuziilor de sânge (≥ 7 ml masă eritocitară /kg și lună), cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani,
- la pacienții adulți și copii și adolescenți cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fer secundară transfuziilor de sânge ocazionale (< 7 ml masă eritocitară/kg și lună), cu vârsta de 2 ani sau mai mult,
- la pacienții adulți și copii și adolescenți cu alte anemii, cu vârsta de 2 ani sau mai mult.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu EXJADE trebuie inițiat și continuat de medici cu experiență în tratamentul supraîncărcării cronice cu fer.

Doze

Supraîncărcarea cronică cu fer secundară transfuziilor de sânge

Se recomandă ca tratamentul să fie inițiat după transfuzia a aproximativ 20 unități (aproximativ 100 ml/kg) de masă eritocitară (ME) sau când, în urma monitorizării clinice, există dovezi ale supraîncărcării cronice cu fer (de exemplu concentrația serică de feritină $> 1000 \mu\text{g/l}$). Dozele (exprimate în mg/kg) trebuie calculate și rotunjite la cea mai apropiată valoare a unui comprimat întreg.

Obiectivele tratamentului de chelare a ferului sunt eliminarea cantității de fer administrate în transfuzii și, dacă este cazul, reducerea încărcării cu fer existente.

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

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

Tabelul 1 Doze recomandate pentru supraîncărcarea cronică cu fer secundară transfuziilor de sânge

	Comprimate filmate	Transfuzii	Feritină plasmatică
Doza inițială	14 mg/kg și zi	După 20 unități (aprox. 100 ml/kg) de ME	sau >1000 μg/l
Doze inițiale alternative	21 mg/kg și zi	>14 ml/kg/lună de ME (aprox. >4 unități/lună pentru un adult)	
	7 mg/kg și zi	<7 ml/kg/lună de ME (aprox. <2 unități/lună pentru un adult)	
Pentru pacienții bine controlați cu deferoxamină	O treime din doza de deferoxamină		
Monitorizare			Lunar
Interval-țintă			500-1000 μg/l
Trepte de ajustare (la fiecare 3-6 luni)	Creștere 3,5 - 7 mg/kg și zi Până la 28 mg/kg și zi		>2500 μg/l
	Scădere 3,5 - 7 mg/kg și zi La pacienții tratați cu >21 mg/kg și zi		≤2500 μg/l
	- Când se atinge valoarea-țintă		500-1000 μg/l
Doza maximă	28 mg/kg și zi		
Se va avea în vedere întreruperea tratamentului			<500 μg/l

Doza inițială

Doza zilnică inițială recomandată de EXJADE comprimate filmate este 14 mg/kg.

Poate fi avută în vedere administrarea unei doze zilnice inițiale de 21 mg/kg de EXJADE comprimate filmate la pacienții care necesită reducerea nivelurilor ridicate de fer din organism și cărora li se administrează, de asemenea, peste 14 ml masă eritocitară/kg și lună (aproximativ >4 unități/lună pentru un adult).

Poate fi avută în vedere administrarea unei doze zilnice inițiale de 7 mg/kg de EXJADE comprimate filmate la pacienții care nu necesită reducerea nivelurilor de fer din organism și cărora li se administrează, de asemenea, mai puțin de 7 ml masă eritocitară/kg și lună (aproximativ <2 unități/lună pentru un adult). Răspunsul pacientului trebuie monitorizat și trebuie avută în vedere o creștere a dozei dacă nu se obține o eficacitate suficientă (vezi pct. 5.1).

La pacienții aflați deja în tratament cu deferoxamină, controlați adecvat, trebuie avută în vedere administrarea unei doze inițiale de EXJADE comprimate filmate care reprezintă, numeric, o treime din doza de deferoxamină (de exemplu un pacient cărui i se administrează 40 mg deferoxamină/kg și zi timp de 5 zile pe săptămână (sau o cantitate echivalentă) ar putea fi trecut la o doză zilnică inițială de 14 mg EXJADE comprimate filmate/kg și zi). Când acest lucru are ca rezultat administrarea unei doze zilnice mai mici de 14 mg/kg, trebuie monitorizat răspunsul terapeutic al pacientului și trebuie avută în vedere o creștere a dozei dacă nu se obține o eficacitate suficientă (vezi pct. 5.1).

Ajustarea dozei

Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a feritinei în fiecare lună și ajustarea dozei de EXJADE comprimate filmate, dacă este necesar, la fiecare 3 până la 6 luni, pe baza tendinței de evoluție a concentrației plasmatice a feritinei. Ajustările dozei pot fi efectuate în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg și vor fi adaptate răspunsului terapeutic individual al fiecărui pacient și obiectivelor terapeutice (menținerea sau reducerea încărcării cu fer). La pacienții care nu sunt controlați în mod adecvat cu doze de 21 mg/kg (de exemplu concentrația plasmatică a feritinei persistă la valori peste 2500 µg/l și nu indică o tendință de scădere în timp), pot fi avute în vedere doze de până la 28 mg/kg. Disponibilitatea datelor privind eficacitatea și siguranța pe termen lung din studii clinice efectuate cu EXJADE comprimate pentru dispersie orală utilizat la doze de peste 30 mg/kg este, în prezent, limitată (264 pacienți urmăriți pentru un interval mediu de 1 an după creșterea dozei). Dacă se realizează numai un control foarte redus al hemosiderozei prin administrarea de doze de până la 21 mg/kg (doză comprimate filmate echivalentul a 30 mg/kg comprimate pentru dispersie orală), este posibil ca o creștere suplimentară (la o doză maximă de 28 mg/kg) să nu atingă un nivel satisfăcător de control și pot fi avute în vedere opțiuni alternative de tratament. Dacă nu se realizează un control satisfăcător la administrarea de doze de peste 21 mg/kg, tratamentul cu astfel de doze nu trebuie menținut și trebuie avute în vedere opțiuni alternative de tratament, oricând acest lucru este posibil. Nu se recomandă administrarea de doze mai mari de 28 mg/kg deoarece nu există decât experiență limitată în ceea ce privește administrarea dozelor care depășesc această valoare (vezi pct. 5.1).

La pacienții cărora li se administrează doze mai mari de 21 mg/kg, trebuie avute în vedere reduceri ale dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg după ce s-a realizat controlul (de exemplu concentrația plasmatică a feritinei este constant ≤ 2500 µg/l și indică o tendință de scădere în timp). La pacienții la care concentrația plasmatică de feritină a atins valoarea țintă (de regulă, între 500 și 1000 µg/l), trebuie avute în vedere reduceri ale dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg pentru menținerea nivelurilor de feritină în intervalul țintă și a reduce la minimum riscul de chelare excesivă. În cazul în care concentrația plasmatică a feritinei scade constant sub 500 µg/l, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge

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

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

Tabelul 2 Doze recomandate pentru sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge

	Comprimate filmate/granule	Concentrație hepatică de fer (CHF)*		Feritină plasmatică
Doza inițială	7 mg/kg și zi	≥ 5 mg Fe/g ms	sau	$>800 \mu\text{g/l}$
Monitorizare				Lunar
Trepte de ajustare (la fiecare 3-6 luni)	Creștere 3,5 - 7 mg/kg și zi	≥ 7 mg Fe/g ms	sau	$>2000 \mu\text{g/l}$
	Scădere 3,5 - 7 mg/kg și zi	< 7 mg Fe/g ms	sau	$\leq 2000 \mu\text{g/l}$
Doza maximă	14 mg/kg și zi pentru pacienți adulți			
	7 mg/kg și zi pentru pacienți copii și adulți			
	7 mg/kg și zi atât la pacienți adulți, cât și la pacienți copii și adolescenți	neevaluat	și	$\leq 2000 \mu\text{g/l}$
Întreruperea tratamentului		< 3 mg Fe/g ms	sau	$< 300 \mu\text{g/l}$
Readministra rea tratamentului		Nerecomandată		

*CHF este metoda preferată de determinare a supraîncărcării ferice

Doza inițială

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

Ajustarea dozei

Se recomandă ca feritina plasmatică să fie monitorizată lunar pentru a se evalua răspunsul pacientului la terapie și a reduce la minimum riscul de chelare excesivă (vezi pct. 4.4). La fiecare 3 până la 6 luni de tratament, trebuie avută în vedere o creștere treptată a dozei cu câte 3,5 până la 7 mg/kg dacă CHF a pacientului este ≥ 7 mg Fe/g mu sau dacă feritina plasmatică este în mod consecvent $> 2000 \mu\text{g/l}$ și nu prezintă o tendință descendentă, iar pacientul tolerează bine medicamentul. Dozele de EXJADE comprimate filmate de peste 14 mg/kg nu sunt recomandate, deoarece nu există experiență cu doze peste acest nivel la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii.

La pacienții atât copii și adolescenți, cât și adulți, cărora nu li s-a evaluat CHF, iar feritina plasmatică este $\leq 2000 \mu\text{g/l}$, doza de EXJADE comprimate filmate nu trebuie să depășească 7 mg/kg.

La pacienții la care doza a fost crescută la > 7 mg/kg, se recomandă reducerea dozei la 7 mg/kg sau mai puțin atunci când CHF este < 7 mg Fe/g mu sau feritina plasmatică este $\leq 2000 \mu\text{g/l}$.

Încetarea tratamentului

Odată atinsă o concentrație satisfăcătoare de fer în organism ($\text{CHF} < 3$ mg Fe/g mu sau feritină plasmatică $< 300 \mu\text{g/l}$), tratamentul trebuie oprit. Nu există date disponibile în ceea ce privește reluarea tratamentului la pacienții care acumulează din nou fer după atingerea unei concentrații satisfăcătoare de fer în organism și, prin urmare, reluarea tratamentului nu poate fi recomandată.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Recomandările privind dozele pentru vârstnici sunt identice cu cele descrise mai sus. În studii clinice, pacienții vârstnici au prezentat o frecvență mai ridicată a reacțiilor adverse comparativ cu pacienții mai tineri (în special diaree) și trebuie monitorizați atent pentru decelarea reacțiilor adverse care pot necesita ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Supraîncărcarea cu fer secundară transfuziilor de sânge:

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

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

Sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge:

La pacienții copii și adolescenți cu sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge, doza de EXJADE comprimate filmate nu trebuie să depășească 7 mg/kg. La acești pacienți, este esențială monitorizarea valorii CHF și feritinei pentru a evita chelarea excesivă (vezi pct. 4.4). Pe lângă evaluările lunare ale concentrației feritinei plasmatică, valoarea CHF trebuie monitorizată la fiecare trei luni, atunci când valoarea feritinei plasmatică este ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Copii de la naștere până la vârsta de 23 luni:

Siguranța și eficacitatea EXJADE la copii începând de la naștere până la vârsta de 23 luni nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu s-a studiat administrarea EXJADE la pacienții cu insuficiență renală și aceasta este contraindicată la pacienții cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei < 60 ml/min. (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

EXJADE nu este recomandat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B), doza trebuie redusă considerabil, urmată de o creștere progresivă până la limita de 50% din doza recomandată pentru pacienții cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.4 și 5.2), iar EXJADE trebuie utilizat cu precauție la astfel de pacienți. La toți pacienții trebuie monitorizată funcția hepatică înaintea inițierii tratamentului, la fiecare 2 săptămâni în timpul primei luni și apoi în fiecare lună (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

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

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

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

Pacienți cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei < 60 ml/min.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Funcția renală

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

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

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

Se recomandă determinarea creatininemiei de două ori înainte de inițierea tratamentului.

Creatininemia, clearance-ul creatininei (estimat pe baza formulei Cockcroft-Gault sau MDRD la adulți și a formulei Schwartz la copii și adolescenți) și/sau concentrațiile plasmatice ale cistatinei C **trebuie monitorizate, anterior tratamentului, săptămânal în prima lună după inițierea sau modificarea tratamentului cu EXJADE (inclusiv trecerea de la o formă la alta), și după aceea, lunar.** Pacienții cu afecțiuni renale preexistente sau pacienții cărora li se administrează medicamente care deprimă funcția renală pot prezenta un risc crescut pentru complicații. Este necesară precauție pentru a se menține o hidratare adecvată a pacienților la care apar diaree sau vărsături.

Au existat raportări după punerea pe piață privind apariția acidozei metabolice care a apărut în timpul tratamentului cu deferasirox. Majoritatea acestor pacienți au avut insuficiență renală, tubulopatie renală (sindromul Fanconi) sau diaree, sau afecțiuni a căror complicație cunoscută este dezechilibrul acido-bazic. Dezechilibrul acido-bazic trebuie monitorizat după cum este indicat clinic la aceste categorii de pacienți. Întreruperea tratamentului cu EXJADE trebuie avută în vedere la pacienții care dezvoltă acidoza metabolică.

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

Tabelul 3 Ajustarea dozelor și întreruperea tratamentului pentru monitorizare renală

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

Tratamentul poate fi reînceput în funcție de contextul clinic individual.

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

- Proteinurie (trebuie efectuat un test înainte de începerea tratamentului și, ulterior, lunar)
- Glicozurie la pacienți nediabetici și valori scăzute ale potasiului, fosfatului, magneziului sau uraților plasmatici, fosfaturie, aminoacidurie (se vor monitoriza, după cum este necesar).

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

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

- Creatinina plasmatică rămâne semnificativ crescută și
- Anomalii persistente ale valorii altui marker al funcției renale (de exemplu, proteinurie, sindromul Fanconi).

Funcția hepatică

S-au observat creșteri ale valorilor testelor funcționale hepatice la pacienții tratați cu deferasirox. După punerea pe piață au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică, dintre care unele au fost letale. La pacienții tratați cu deferasirox, în special copii, pot apărea forme severe, asociate cu modificări ale conștienței în contextul encefalopatiei hiperamonemice. Se recomandă să se aibă în vedere encefalopatia hiperamonemică și să se măsoare valorile amoniului la pacienții care dezvoltă modificări inexplicabile ale statusului mental în decursul tratamentului cu Exjade. Trebuie procedat cu precauție pentru a menține un nivel adecvat de hidratare la pacienții care prezintă evenimente de depleție de volum (cum sunt diareea sau vărsăturile), mai ales la copiii cu boală acută. Majoritatea raportărilor de

insuficiență hepatică s-au referit la pacienți cu comorbidități grave, incluzând afecțiuni hepatice cronice preexistente (incluzând ciroză și hepatită C) și insuficiență multisistemică. Rolul deferasirox ca factor participant sau agravant nu poate fi exclus (vezi pct. 4.8).

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

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

Tabelul 4 Rezumatul recomandărilor privind monitorizarea de siguranță

Test	Frecvență
Creatinina serică	De două ori, anterior tratamentului. Săptămânal, în timpul primei luni de tratament sau după modificarea dozei (inclusiv trecerea de la o formă la alta). Ulterior, lunar.
Clearance al creatininei și/sau cistatină C plasmatică	Anterior tratamentului. Săptămânal, în prima lună de tratament sau după ajustarea dozei (inclusiv trecerea de la o formă la alta). Ulterior, lunar.
Proteinurie	Anterior tratamentului Ulterior, lunar
Alți markeri ai funcției renale (cum sunt glicozuria la pacienții fără diabet zaharat și concentrațiile plasmatice reduse ale potasiului, fosfatului, magneziului sau uraților, fosfaturia, aminoaciduria)	La nevoie.
Transaminaze plasmatice, bilirubină, fosfatază alcalină	Anterior tratamentului. La intervale de 2 săptămâni în timpul primei luni de tratament. Ulterior, lunar.
Testare auditivă și oftalmologică	Anterior tratamentului. Ulterior, anual.
Greutate corporală, înălțime și dezvoltare sexuală	Anterior tratamentului Anual, la pacienți copii și adolescenți.

La pacienții cu speranță de viață redusă (de exemplu risc ridicat de sindroame mielodisplastice), în special când afecțiunile concomitente pot crește riscul apariției evenimentelor adverse, efectul benefic al EXJADE poate fi limitat și inferior riscurilor. În consecință, tratamentul cu EXJADE nu este recomandat la acești pacienți.

Este necesară precauție la administrarea la pacienți vârstnici din cauza unei frecvențe mai ridicate a reacțiilor adverse (mai ales diaree).

Datele la copii și adolescenți privind talasemia independentă de transfuziile de sânge sunt foarte limitate (vezi pct. 5.1). Ca urmare, tratamentul cu EXJADE trebuie monitorizat atent pentru a se identifica reacțiile adverse și a se urmări încărcarea cu fer la copii și adolescenți. În plus, înainte de a trata cu EXJADE copiii cu supraîncărcare cu fer diagnosticați cu talasemie independentă de

transfuziile de sânge, medicul trebuie să fie conștient de faptul că urmările pe termen lung ale expunerii la acești pacienți nu sunt cunoscute în prezent.

Tulburări gastrointestinale

S-au raportat ulceratii și hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal superior, la pacienți cărora li s-a administrat deferasirox, inclusiv copii și adolescenți. La unii dintre pacienți s-au observat ulcere multiple (vezi pct. 4.8). Au existat raportări privind apariția ulcerelor, complicate de perforație la nivel digestiv. De asemenea, au fost raportate hemoragii gastrointestinale letale, în special la pacienți vârstnici care sufereau de afecțiuni maligne hematologice și/sau număr redus de trombocite. Medicii și pacienții trebuie să fie permanent atenți la apariția semnelor și simptomelor de ulceratie și hemoragie gastrointestinală în timpul terapiei cu EXJADE. În cazul ulceratiei și hemoragiei gastrointestinale, administrarea EXJADE trebuie întreruptă definitiv și trebuie începute cu promptitudine o evaluare suplimentară și tratament. Este necesară precauție la pacienții care utilizează EXJADE în asociere cu substanțe cu potențial ulcerogen cunoscut, cum sunt AINS, corticosteroizi sau bifosfonați orali, la pacienții cărora li se administrează anticoagulante și la pacienții al căror număr de trombocite se situează sub $50000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (vezi pct. 4.5).

Afecțiuni cutanate

Pot să apară erupții cutanate în timpul tratamentului cu EXJADE. Erupțiile cutanate tranzitorii se remit spontan în majoritatea cazurilor. Atunci când poate fi necesară întreruperea tratamentului, tratamentul poate fi reintrodus după dispariția erupției cutanate tranzitorii, cu o doză mai scăzută urmată de o creștere treptată a dozei. În cazurile severe, această reintroducere poate fi realizată în asociere cu administrarea de glucocorticoizi pe cale orală pentru o perioadă scurtă de timp. Au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză toxică epidermică (TEN) și reacție la medicament, însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot amenința viața sau pot fi letale. Dacă se suspectează RACS, administrarea EXJADE trebuie întreruptă și nu trebuie reluată. La momentul prescrierii, pacienții trebuie avertizați cu privire la semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe și trebuie monitorizați cu atenție.

Reacții de hipersensibilitate

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

Tulburări de vedere și auditive

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

Tulburări hematologice

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

Alte considerații

Se recomandă monitorizarea lunară a concentrației plasmatice a feritinei pentru a evalua răspunsul pacientului la tratament și pentru a evita chelarea excesivă (vezi pct. 4.2). Se recomandă scăderea dozei sau monitorizarea atentă a funcției renale și hepatice și a valorilor de feritină în perioadele de tratament cu doze mari și atunci când valorile de feritină sunt aproape de intervalul țintă. În cazul în

care concentrația plasmatică a feritinei scade constant sub 500 µg/l (în supraîncărcarea cu fer secundară transfuziilor de sânge) sau sub 300 µg/l (în sindroamele de talasemie independentă de transfuzii), trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

Rezultatele determinărilor creatininemiei, concentrațiilor plasmatice ale feritinei și transaminazelor trebuie înregistrate și evaluate periodic pentru stabilirea tendințelor de evoluție.

În cadrul a două studii clinice cu durată de până la 5 ani, creșterea și dezvoltarea sexuală a pacienților copii și adolescenți tratați cu deferasirox nu au fost afectate (vezi pct. 4.8). Cu toate acestea, ca măsură de precauție generală în tratamentul pacienților copii și adolescenți cu supraîncărcare cu fer secundară transfuziilor, trebuie monitorizate, înaintea tratamentului și la intervale regulate (la fiecare 12 luni) greutatea corporală, înălțimea și dezvoltarea sexuală.

Disfuncția cardiacă este o complicație cunoscută a supraîncărcării severe cu fer. Trebuie monitorizată funcția cardiacă în timpul tratamentului de lungă durată cu EXJADE la pacienții cu supraîncărcare severă cu fer.

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Interacțiuni cu alimente

C_{max} a deferasirox comprimate filmate a crescut (cu 29%) atunci când a fost administrat împreună cu alimente cu conținut ridicat de grăsimi. Prin urmare, EXJADE comprimate filmate poate fi administrat fie în condiții de repaus alimentar, fie cu o masă ușoară, preferabil la aceeași oră în fiecare zi (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Substanțe care pot scădea expunerea sistemică a EXJADE

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

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

Interacțiune cu midazolam și alte substanțe metabolizate de CYP3A4

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

Interacțiune cu repaglinidă și alte substanțe metabolizate de CYP2C8

În cadrul unui studiu la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de deferasirox, ca inhibitor moderat al CYP2C8 (30 mg/kg zilnic, deferasirox, formula comprimate pentru dispersie orală), cu

repaglinidă, un substrat al CYP2C8, administrată sub forma unei doze unice de 0,5 mg, a crescut ASC și C_{max} ale repaglinidei de aproximativ 2,3 ori (Î 90% [2,03-2,63]) și, respectiv de 1,6 ori (Î 90% [1,42-1,84]). Întrucât nu a fost stabilită interacțiunea la doze de repaglinidă mai mari de 0,5 mg, utilizarea concomitentă de deferassirox și repaglinidă trebuie evitată. Dacă această asocieră se dovedește necesară, trebuie să se efectueze monitorizarea atentă clinică și a glicemiei (vezi pct. 4.4). Nu se poate exclude o interacțiune între deferassirox și alte substraturi ale CYP2C8, cum este paclitaxel.

Interacțiune cu teofilină și alte substanțe metabolizate de CYP1A2

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

Alte informații

Nu au fost efectuate studii specifice privind administrarea concomitentă a deferassirox cu medicamente antacide care conțin aluminiu. Deși deferassirox are o afinitate mai scăzută pentru aluminiu decât pentru fer, nu se recomandă administrarea deferassirox comprimate în asocieră cu medicamente antacide care conțin aluminiu.

Administrarea concomitentă a deferassirox cu substanțe care sunt cunoscute că au potențial ulcerogen, cum sunt AINS (incluzând acidul acetilsalicilic în doze mari), corticosteroizii sau bifosfonații orali, poate crește riscul toxicității gastrointestinale (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă a deferassirox cu anticoagulante poate, de asemenea, să crească riscul apariției hemoragiei gastrointestinale. Este necesară monitorizare clinică atentă atunci când deferassirox este administrat concomitent cu aceste medicamente.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

EXJADE are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă reacția adversă, mai puțin frecventă, de amețală trebuie să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

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

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

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

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt ordonate mai jos utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 5

Tulburări hematologice și limfatice	
Cu frecvență necunoscută:	Pancitopenie ¹ , trombocitopenie ¹ , anemie agravată ¹ , neutropenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvență necunoscută:	Reacții de hipersensibilitate (incluzând reacții anafilactice și angioedem) ¹
Tulburări metabolice și de nutriție	
Cu frecvență necunoscută:	Acidoză metabolică ¹
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente:	Anxietate, tulburări ale somnului
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente:	Cefalee
Mai puțin frecvente:	Amețeli

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: Cataractă, maculopatie
Rare: Nevrită optică

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: Surditate

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: Durere laringiană

Tulburări gastrointestinale

Frecvente: Diaree, constipație, vărsături, greață, durere abdominală, distensie abdominală, dispepsie
Mai puțin frecvente: Hemoragie gastrointestinală, ulcer gastric (inclusiv ulcere multiple), ulcer duodenal, gastrită
Rare: Esofagită
Cu frecvență necunoscută: Perforare gastrointestinală¹, pancreatită acută¹

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: Concentrații plasmatice crescute ale transaminazelor hepatice
Mai puțin frecvente: Hepatită, colelitiază
Cu frecvență necunoscută: Insuficiență hepatică^{1, 2}

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Eruptie cutanată tranzitorie, prurit
Mai puțin frecvente: Tulburări de pigmentare
Rare: Reacție la medicament, însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Cu frecvență necunoscută: Sindrom Stevens-Johnson¹, vasculită alergică¹, urticarie¹, eritem polimorf¹, alopecie¹, necroliză toxică epidermică (TEN)¹

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte frecvente: Valori crescute ale creatininemiei
Frecvente: Proteinurie
Mai puțin frecvente: Tulburare tubulară renală² (sindrom Fanconi dobândit), glicozurie
Cu frecvență necunoscută: Insuficiență renală acută^{1, 2}, nefrită tubulointerstițială¹, nefrolitiază, necroză tubulară renală¹

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: Febră, edeme, fatigabilitate

¹ Reacții adverse raportate în timpul experienței după punerea pe piață. Acestea provin din raportări spontane, pentru care nu este întotdeauna posibil să se determine frecvența exactă sau relația de cauzalitate cu expunerea la medicament.

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

La aproximativ 2% dintre pacienți s-a raportat apariția calculilor biliari și a tulburărilor biliare asociate. Creșteri ale valorilor concentrațiilor serice ale transaminazelor hepatice au fost raportate ca reacție adversă medicamentoasă la 2% din pacienți. Creșteri ale valorilor concentrațiilor serice ale transaminazelor mai mari de peste 10 ori limita superioară a intervalului valorilor normale, sugerând apariția hepatitei, au fost mai puțin frecvente (0,3%). În timpul experienței după punerea pe piață, s-a raportat insuficiență hepatică, uneori letală, asociată cu deferasirox (vezi pct. 4.4). Au existat raportări după punerea pe piață privind apariția acidozei metabolice. Majoritatea acestor pacienți au avut insuficiență renală, tubulopatie renală (sindromul Fanconi) sau diaree, sau afecțiuni a căror complicație cunoscută este dezechilibrul acido-bazic (vezi pct. 4.4). Au fost observate cazuri de pancreatită acută gravă, fără a fi documentate afecțiuni biliare existente. Similar tratamentului cu alți chelatori ai fierului, la pacienții tratați cu deferasirox s-a observat mai puțin frecvent pierderea auzului pentru sunetele cu frecvențe înalte și apariția opacifierii cristalinului (cataractă incipientă) (vezi pct. 4.4).

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

În cadrul unei metaanalize retrospective la 2102 pacienți adulți și copii și adolescenți cu beta-talasemie, cu supraîncărcare cu fer secundară transfuziilor de sânge, tratați cu deferasirox, comprimate pentru dispersie orală, în cadrul a două studii clinice randomizate și a patru studii deschise cu durata de până la cinci ani, în timpul primului an de tratament s-a observat o scădere medie a clearance-ului creatininei de 13,2% la pacienți adulți (ÎÎ 95%: -14,4% la -12,1%; n=935) și 9,9% (ÎÎ 95%: -11,1% la -8,6%; n=1142) la pacienți copii și adolescenți. La 250 pacienți urmăriți timp de până la cinci ani, nu s-a observat nicio scădere ulterioară a valorilor medii ale clearance-ului creatininei.

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

În cadrul unui studiu cu durata de 1 an, efectuat la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii și supraîncărcare cu fer (comprimate pentru dispersie orală la o doză de 10 mg/kg și zi), diareea (9,1%), erupțiile cutanate tranzitorii (9,1%) și greața (7,3%) au fost cele mai frecvente reacții adverse cauzate de medicament. Au fost raportate concentrații plasmatiche anormale ale creatininei și valori anormale ale clearance-ului creatininei la 5,5%, respectiv 1,8% dintre pacienți. Creșterile concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor hepatice mai mari de 2 ori față de valoarea inițială și de 5 ori limita normală superioară au fost raportate la 1,8% dintre pacienți.

Copii și adolescenți

În cadrul a două studii clinice cu durata de până la 5 ani, creșterea și dezvoltarea sexuală a pacienților copii și adolescenți tratați cu deferasirox nu au fost afectate (vezi pct. 4.4).

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

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

Efecte farmacodinamice

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

S-a studiat administrarea deferassirox la 411 pacienți adulți și adolescenți (cu vârsta ≥ 16 ani) și la 292 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 2 până la < 16 ani) cu supraîncărcare cronică cu fer secundară transfuziilor de sânge. Dintre pacienții copii și adolescenți, 52 aveau vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani. Afecțiunile subiacente care au necesitat transfuzii au inclus beta-talasemie, siclemie și alte anemii congenitale și dobândite (sindroame mielodisplazice [MDS], sindrom Diamond-Blackfan, anemie aplastică și alte anemii foarte rare).

Tratamentul zilnic deferassirox, formula comprimate pentru dispersie orală, cu doze de 20 și 30 mg/kg efectuat timp de un an la pacienți adulți și copii și adolescenți cu beta-talasemie cărora li s-au efectuat frecvent transfuzii a determinat reduceri ale parametrilor concentrației totale de fer din organism; concentrația hepatică de fer a fost redusă, în medie, cu aproximativ -0,4 și, respectiv -8,9 mg Fe/g ficat (masă uscată biopsie (mu)), iar concentrația plasmatică a feritinei a fost redusă, în medie, cu aproximativ -36 și, respectiv -926 $\mu\text{g/l}$. În cazul administrării acestor doze similare, valorile raportului dintre cantitatea de fer excretată: aport de fer au fost de 1,02 (indicând echilibrul net al ferului) și, respectiv 1,67 (indicând eliminarea netă a ferului). Deferassirox a indus răspunsuri similare la pacienții cu supraîncărcare cu fer având alte tipuri de anemie. Administrarea de doze zilnice de 10 mg/kg (formula comprimate pentru dispersie orală) timp de un an a menținut concentrației hepatică de fer și a concentrației plasmaticice a feritinei și a indus un echilibru net al ferului la pacienții cărora li se efectuează transfuzii ocazionale sau exsanguino-transfuzii. Concentrația plasmatică a feritinei, evaluată prin monitorizare lunară, a evidențiat modificări ale concentrației hepatice de fer, indicând faptul că tendința de evoluție a concentrației plasmaticice a feritinei poate fi utilizată pentru a monitoriza răspunsul terapeutic. Date clinice limitate (29 pacienți cu funcție cardiacă normală la momentul inițial) obținute prin utilizarea IRM indică faptul că tratamentul cu deferassirox 10-30 mg/kg și zi (formula comprimate pentru dispersie orală) timp de 1 an poate reduce, de asemenea, cantitatea de fer depozitată în inimă (în medie, valoarea T2* din cadrul IRM a crescut de la 18,3 la 23,0 milisecunde).

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

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

În plus, la pacienții cu diverse tipuri rare de anemie sau cu siclemie, având concentrații hepatice ale fierului ≥ 7 mg Fe/g mu, administrarea deferasirox comprimate pentru dispersie orală în doze de până la 20 și 30 mg/kg a determinat o scădere a concentrației hepatice a fierului și a concentrației plasmatice a feritinei comparabilă cu cea obținută la pacienții cu beta-talasemie.

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

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

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

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

La pacienții cu sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge și supraîncărcare cu fer, tratamentul cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală a fost evaluat în cadrul unui studiu cu durată de 1 an, randomizat, dublu orb, placebo controlat. Studiul a comparat eficacitatea a două scheme de tratament diferite cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală (doze inițiale de 5 și 10 mg/kg și zi, 55 pacienți în fiecare braț de tratament) și eficacitatea placebo (56 de pacienți). Studiul a inclus 145 de pacienți adulți și 21 de pacienți copii și adolescenți. Parametrul primar de eficacitate a fost modificarea concentrației hepatice de fer (CHF) de la valoarea inițială la 12 luni de tratament. Unul dintre parametrii secundari de eficacitate a fost modificarea concentrației plasmatice de feritină de la valoarea inițială la valoarea înregistrată în al patrulea trimestru. La doza inițială de 10 mg/kg și zi, deferasirox comprimate pentru dispersie orală a determinat reduceri ale parametrilor concentrației totale de fer din organism. În medie, concentrația hepatică de fer a scăzut cu 3,80 mg Fe/g ms la pacienții tratați cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală (doza inițială 10 mg/kg și zi) și a crescut cu 0,38 mg Fe/g ms la pacienții tratați cu placebo ($p < 0,001$). În medie, concentrația plasmatică de feritină a scăzut cu 222,0 $\mu\text{g/l}$ la pacienții tratați cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală (doza inițială 10 mg/kg și zi) și a crescut cu 115 $\mu\text{g/l}$ la pacienții tratați cu placebo ($p < 0,001$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Absorbție

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

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

Distribuție

Deferasirox se leagă în proporție mare (99%) de proteinele plasmatice, aproape exclusiv de albuminele plasmatice, și are un volum de distribuție redus, de aproximativ 14 litri la adulți.

Metabolizare

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

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

deferasirox de către hidroxiuree.

Eliminare

Deferasirox și metaboliții săi sunt excretați, în principal, în materiile fecale (84% din doză). Excreția renală a deferasirox și metaboliților săi este minimă (8% din doză). Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) a variat între 8 și 16 ore. Transportorii MRP2 și MXR (BCRP) sunt implicați în excreția biliară a deferasirox.

Liniaritate/Non-liniaritate

La starea de echilibru, valorile C_{\max} și $ASC_{0-24\text{ore}}$ ale deferasirox cresc aproximativ liniar cu doza administrată. După administrarea de doze multiple, expunerea a crescut cu un factor de acumulare de 1,3 până la 2,3.

Caracteristici la pacienți

Pacienți copii și adolescenți

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

Sex

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

Pacienți vârstnici

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

Insuficiența renală sau hepatică

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

În cadrul unui studiu clinic care a utilizat doze unice de 20 mg/kg deferasirox comprimate pentru dispersie orală, expunerea medie a crescut cu 16% la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) și cu 76% la subiecți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B) comparativ cu funcția hepatică normală. C_{\max} medie a deferasirox la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată a crescut cu 22%. Expunerea a crescut de 2,8 ori la un subiect cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

Potențialul de toxicitate asupra funcției de reproducere a fost evaluat la șobolani și iepuri. Deferasirox nu a fost teratogen, dar a determinat la șobolani o frecvență crescută a variațiilor scheletice și a puilor născuți morți în cazul administrării de doze mari, care au determinat toxicitate severă la femelele care nu prezentau supraîncărcare cu fer. Deferasirox nu a determinat alte efecte asupra fertilității sau funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Povidonă

Stearat de magneziu

Siliciu coloidal anhidru

Poloxamer

Înveliș:

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Macrogol (4000)

Talc

Lac indigo carminin aluminiu (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PVDC/aluminiu.

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EXJADE 90 mg comprimate filmate

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg comprimate filmate

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg comprimate filmate

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 august 2006

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 aprilie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

EXJADE 90 mg granule

Fiecare plic conține deferasirox 90 mg.

EXJADE 180 mg granule

Fiecare plic conține deferasirox 180 mg.

EXJADE 360 mg granule

Fiecare plic conține deferasirox 360 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule în plic (granule)

Granule de culoare albă până la aproape galbenă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

- la pacienții copii și adolescenți cu beta-talasemie majoră, cu supraîncărcare cronică cu fer secundară transfuziilor de sânge (≥ 7 ml masă eritocitară /kg și lună), cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani,
- la pacienții adulți și copii și adolescenți cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fer secundară transfuziilor de sânge ocazionale (< 7 ml masă eritocitară/kg și lună), cu vârsta de 2 ani sau mai mult,
- la pacienții adulți și copii și adolescenți cu alte anemii, cu vârsta de 2 ani sau mai mult.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu EXJADE trebuie inițiat și continuat de medici cu experiență în tratamentul supraîncărcării cronice cu fer.

Doze

Supraîncărcarea cronică cu fer secundară transfuziilor de sânge

Se recomandă ca tratamentul să fie inițiat după transfuzia a aproximativ 20 unități (aproximativ 100 ml/kg) de masă eritrocitară (ME) sau când, în urma monitorizării clinice, există dovezi ale supraîncărcării cronice cu fer (de exemplu concentrația serică de feritină $>1000 \mu\text{g/l}$). Dozele (exprimate în mg/kg) trebuie calculate și rotunjite la cea mai apropiată valoare a unui plic întreg.

Obiectivele tratamentului de chelare a ferului sunt eliminarea cantității de fer administrate în transfuzii și, dacă este cazul, reducerea încărcării cu fer existente.

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

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

Tabelul 1 Doze recomandate pentru supraîncărcarea cronică cu fer secundară transfuziilor de sânge

	Granule	Transfuzii	Feritină plasmatică
Doza inițială	14 mg/kg și zi	După 20 unități (aprox. 100 ml/kg) de ME	sau >1000 μg/l
Doze inițiale alternative	21 mg/kg și zi	>14 ml/kg/lună de ME (aprox. >4 unități/lună pentru un adult)	
	7 mg/kg și zi	<7 ml/kg/lună de ME (aprox. <2 unități/lună pentru un adult)	
Pentru pacienții bine controlați cu deferoxamină	O treime din doza de deferoxamină		
Monitorizare			Lunar
Interval-țintă			500-1000 μg/l
Trepte de ajustare (la fiecare 3-6 luni)	Creștere 3,5 - 7 mg/kg și zi Până la 28 mg/kg și zi		>2500 μg/l
	Scădere 3,5 - 7 mg/kg și zi La pacienții tratați cu >21 mg/kg și zi		≤2500 μg/l
	- Când se atinge valoarea-țintă		500-1000 μg/l
Doza maximă	28 mg/kg și zi		
Se va avea în vedere întreruperea tratamentului			<500 μg/l

Doza inițială

Doza zilnică inițială recomandată de EXJADE granule este 14 mg/kg.

Poate fi avută în vedere administrarea unei doze zilnice inițiale de 21 mg/kg de EXJADE granule la pacienții care necesită reducerea nivelurilor ridicate de fer din organism și cărora li se administrează, de asemenea, peste 14 ml masă eritrocitară/kg și lună (aproximativ >4 unități/lună pentru un adult).

Poate fi avută în vedere administrarea unei doze zilnice inițiale de 7 mg/kg de EXJADE granule la pacienții care nu necesită reducerea nivelurilor de fer din organism și cărora li se administrează, de asemenea, mai puțin de 7 ml masă eritrocitară/kg și lună (aproximativ <2 unități/lună pentru un adult). Răspunsul pacientului trebuie monitorizat și trebuie avută în vedere o creștere a dozei dacă nu se obține o eficacitate suficientă (vezi pct. 5.1).

La pacienții aflați deja în tratament cu deferoxamină, controlați adecvat, trebuie avută în vedere administrarea unei doze inițiale de EXJADE granule care reprezintă, numeric, o treime din doza de deferoxamină (de exemplu un pacient căruia i se administrează 40 mg deferoxamină/kg și zi timp de 5 zile pe săptămână (sau o cantitate echivalentă) ar putea fi trecut la o doză zilnică inițială de 14 mg EXJADE granule/kg și zi). Când acest lucru are ca rezultat administrarea unei doze zilnice mai mici de 14 mg/kg, trebuie monitorizat răspunsul terapeutic al pacientului și trebuie avută în vedere o creștere a dozei dacă nu se obține o eficacitate suficientă (vezi pct. 5.1).

Ajustarea dozei

Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a feritinei în fiecare lună și ajustarea dozei de EXJADE granule, dacă este necesar, la fiecare 3 până la 6 luni, pe baza tendinței de evoluție a concentrației plasmatice a feritinei. Ajustările dozei pot fi efectuate în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg și vor fi adaptate răspunsului terapeutic individual al fiecărui pacient și obiectivelor terapeutice (menținerea sau reducerea încărcării cu fer). La pacienții care nu sunt controlați în mod adecvat cu doze de 21 mg/kg (de exemplu concentrația plasmatică a feritinei persistă la valori peste 2500 $\mu\text{g/l}$ și nu indică o tendință de scădere în timp), pot fi avute în vedere doze de până la 28 mg/kg.

Disponibilitatea datelor privind eficacitatea și siguranța pe termen lung provenite din studii clinice efectuate cu EXJADE comprimate pentru dispersie orală utilizat la doze de peste 30 mg/kg este, în prezent, limitată (264 pacienți urmăriți pentru un interval mediu de 1 an după creșterea dozei). Dacă se realizează numai un control foarte redus al hemosiderozei prin administrarea de doze de până la 21 mg/kg (doza sub formă de granule de echivalentul a 30 mg/kg comprimate pentru dispersie orală), este posibil ca o creștere suplimentară (la o doză maximă de 28 mg/kg) să nu atingă un nivel satisfăcător de control și pot fi avute în vedere opțiuni alternative de tratament. Dacă nu se realizează un control satisfăcător la administrarea de doze de peste 21 mg/kg, tratamentul cu astfel de doze nu trebuie menținut și trebuie avute în vedere opțiuni alternative de tratament, oricând acest lucru este posibil. Nu se recomandă administrarea de doze mai mari de 28 mg/kg deoarece nu există decât experiență limitată în ceea ce privește administrarea dozelor care depășesc această valoare (vezi pct. 5.1).

La pacienții cărora li se administrează doze mai mari de 21 mg/kg, trebuie avute în vedere reduceri ale dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg după ce s-a realizat controlul (de exemplu concentrația plasmatică a feritinei este constant $\leq 2500 \mu\text{g/l}$ și indică o tendință de scădere în timp). La pacienții la care concentrația plasmatică de feritină a atins valoarea țintă (de regulă, între 500 și 1000 $\mu\text{g/l}$), trebuie avute în vedere reduceri ale dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg pentru menținerea nivelurilor de feritină în intervalul țintă și a reduce la minimum riscul de chelare excesivă. În cazul în care concentrația plasmatică a feritinei scade constant sub 500 $\mu\text{g/l}$, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge

Tratamentul de chelare trebuie început numai atunci când există dovezi ale supraîncărcării cu fer (concentrația hepatică de fer [CHF] $\geq 5 \text{ mg Fe/g}$ masă uscată [ms] sau concentrația plasmatică a feritinei în mod consecvent $> 800 \mu\text{g/l}$). CHF este metoda preferată de determinare a supraîncărcării cu fer și trebuie utilizată oricând este disponibilă. Trebuie avută grijă în timpul tratamentului de chelare pentru a se reduce la minimum chelarea excesivă la toți pacienții (vezi pct. 4.4).

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

Tabelul 2 Doze recomandate pentru sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge

	Granule	Concentrație hepatică de fer (CHF)*		Feritină plasmatică
Doza inițială	7 mg/kg și zi	≥ 5 mg Fe/g ms	sau	$>800 \mu\text{g/l}$
Monitorizare				Lunar
Trepte de ajustare	Creștere	≥ 7 mg Fe/g ms	sau	$>2000 \mu\text{g/l}$
(la fiecare 3-6 luni)	Scădere	< 7 mg Fe/g ms	sau	$\leq 2000 \mu\text{g/l}$
Doza maximă	14 mg/kg și zi			
	pentru pacienți adulți			
	7 mg/kg și zi			
	pentru pacienți copii și adolescenți			
	7 mg/kg și zi	neevaluat	și	$\leq 2000 \mu\text{g/l}$
	atât pentru pacienți adulți, cât și pentru pacienți copii și adolescenți			
Întreruperea tratamentului		< 3 mg Fe/g ms	sau	$< 300 \mu\text{g/l}$
Readministrarea tratamentului		Nerecomandată		

*CHF este metoda preferată de determinare a supraîncărcării ferice

Doza inițială

Doza zilnică inițială recomandată de EXJADE granule la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii este de 7 mg/kg corp.

Ajustarea dozei

Se recomandă ca feritina plasmatică să fie monitorizată lunar pentru a se evalua răspunsul pacientului la terapie și a reduce la minimum riscul de chelare excesivă (vezi pct. 4.4). La fiecare 3 până la 6 luni de tratament, trebuie avută în vedere o creștere treptată a dozei cu câte 3,5 până la 7 mg/kg dacă CHF a pacientului este ≥ 7 mg Fe/g mu sau dacă feritina plasmatică este în mod consecvent $> 2000 \mu\text{g/l}$ și nu prezintă o tendință descendentă, iar pacientul tolerează bine medicamentul. Dozele de EXJADE granule de peste 14 mg/kg nu sunt recomandate, deoarece nu există experiență cu doze peste acest nivel la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii.

La pacienții atât copii și adolescenți, cât și adulți, cărora nu li s-a evaluat CHF, iar feritina plasmatică este $\leq 2000 \mu\text{g/l}$, doza de EXJADE granule nu trebuie să depășească 7 mg/kg.

La pacienții la care doza a fost crescută la > 7 mg/kg, se recomandă reducerea dozei la 7 mg/kg sau mai puțin atunci când CHF este < 7 mg Fe/g mu sau feritina plasmatică este $\leq 2000 \mu\text{g/l}$.

Încetarea tratamentului

Odată atinsă o concentrație satisfăcătoare de fer în organism (CHF < 3 mg Fe/g mu sau feritină plasmatică $< 300 \mu\text{g/l}$), tratamentul trebuie oprit. Nu există date disponibile în ceea ce privește reluarea tratamentului la pacienții care acumulează din nou fer după atingerea unei concentrații satisfăcătoare de fer în organism și, prin urmare, reluarea tratamentului nu poate fi recomandată.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Recomandările privind dozele pentru vârstnici sunt identice cu cele descrise mai sus. În studii clinice, pacienții vârstnici au prezentat o frecvență mai ridicată a reacțiilor adverse comparativ cu pacienții mai tineri (în special diaree) și trebuie monitorizați atent pentru decelarea reacțiilor adverse care pot necesita ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Supraîncărcarea cu fer secundară transfuziilor de sânge:

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

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

Sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge:

La pacienții copii și adolescenți cu sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge, doza de EXJADE granule nu trebuie să depășească 7 mg/kg. La acești pacienți, este esențială monitorizarea valorii CHF și feritinei pentru a evita chelarea excesivă (vezi pct. 4.4). Pe lângă evaluările lunare ale concentrației feritinei plasmatică, valoarea CHF trebuie monitorizată la fiecare trei luni, atunci când valoarea feritinei plasmatică este ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Copii de la naștere până la vârsta de 23 luni:

Siguranța și eficacitatea EXJADE la copii începând de la naștere până la vârsta de 23 luni nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu s-a studiat administrarea EXJADE la pacienții cu insuficiență renală și aceasta este contraindicată la pacienții cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei < 60 ml/min. (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

EXJADE nu este recomandat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B), doza trebuie redusă considerabil, urmată de o creștere progresivă până la limita de 50% (vezi pct. 4.4 și 5.2), iar EXJADE trebuie utilizat cu precauție la astfel de pacienți. La toți pacienții trebuie monitorizată funcția hepatică înaintea inițierii tratamentului, la fiecare 2 săptămâni în timpul primei luni și apoi în fiecare lună (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

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

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

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

Pacienți cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei < 60 ml/min.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Funcția renală

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

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

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

Se recomandă determinarea creatininemiei de două ori înainte de inițierea tratamentului.

Creatininemia, clearance-ul creatininei (estimat pe baza formulei Cockcroft-Gault sau MDRD la adulți și a formulei Schwartz la copii și adolescenți) și/sau concentrațiile plasmatice ale cistatinei C **trebuie monitorizate, anterior tratamentului, săptămânal în prima lună după inițierea sau modificarea tratamentului cu EXJADE (inclusiv trecerea de la o formă la alta), și după aceea, lunar.** Pacienții cu afecțiuni renale preexistente sau pacienții cărora li se administrează medicamente care deprimă funcția renală pot prezenta un risc crescut pentru complicații. Este necesară precauție pentru a se menține o hidratare adecvată a pacienților la care apar diaree sau vărsături.

Au existat raportări după punerea pe piață privind apariția acidozei metabolice care a apărut în timpul tratamentului cu deferasirox. Majoritatea acestor pacienți au avut insuficiență renală, tubulopatie renală (sindromul Fanconi) sau diaree, sau afecțiuni a căror complicație cunoscută este dezechilibrul acido-bazic. Dezechilibrul acido-bazic trebuie monitorizat după cum este indicat clinic la aceste categorii de pacienți. Întreruperea tratamentului cu EXJADE trebuie avută în vedere la pacienții care dezvoltă acidoza metabolică.

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

Tabelul 3 Ajustarea dozelor și întreruperea tratamentului pentru monitorizare renală

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

Tratamentul poate fi reînceput în funcție de contextul clinic individual.

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

- Proteinurie (trebuie efectuat un test înainte de tratament și, ulterior, lunar)
- Glicozurie la pacienți nediabetici și valori scăzute ale potasiului, fosfatului, magneziului sau uraților plasmatici, fosfaturie, aminoacidurie (se vor monitoriza, după cum este necesar).

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

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

- Creatinina plasmatică rămâne semnificativ crescută și
- Anomalii persistente ale valorii altui marker al funcției renale (de exemplu, proteinurie, sindromul Fanconi).

Funcția hepatică

S-au observat creșteri ale valorilor testelor funcționale hepatice la pacienții tratați cu deferasirox. După punerea pe piață au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică, dintre care unele au fost letale. La pacienții tratați cu deferasirox, în special copii, pot apărea forme severe, asociate cu modificări ale conștienței în contextul encefalopatiei hiperamonemice. Se recomandă să se aibă în vedere encefalopatia hiperamonemică și să se măsoare valorile amoniului la pacienții care dezvoltă modificări inexplicabile ale statusului mental în decursul tratamentului cu Exjade. Trebuie procedat cu precauție pentru a menține un nivel adecvat de hidratare la pacienții care prezintă evenimente de depleție de volum (cum sunt diareea sau vărsăturile), mai ales la copiii cu boală acută. Majoritatea raportărilor de

insuficiență hepatică s-au referit la pacienți cu comorbidități grave, incluzând afecțiuni hepatice cronice preexistente (incluzând ciroză și hepatită C) și insuficiență multisistemică. Rolul deferasirox ca factor participant sau agravant nu poate fi exclus (vezi pct. 4.8).

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

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

Tabelul 4 Rezumatul recomandărilor privind monitorizarea de siguranță

Test	Frecvență
Creatinina serică	De două ori, anterior tratamentului. Săptămânal, în timpul primei luni de tratament sau după modificarea dozei (inclusiv trecerea de la o formă la alta). Ulterior, lunar.
Clearance al creatininei și/sau cistatină C plasmatică	Anterior tratamentului. Săptămânal, în prima lună de tratament sau după ajustarea dozei (inclusiv trecerea de la o formă la alta). Ulterior, lunar.
Proteinurie	Anterior tratamentului Ulterior, lunar
Alți markeri ai funcției renale (cum sunt glicozuria la pacienții fără diabet zaharat și concentrațiile plasmatice reduse ale potasiului, fosfatului, magneziului sau uraților, fosfaturia, aminoaciduria)	La nevoie.
Transaminaze plasmatice, bilirubină, fosfatază alcalină	Anterior tratamentului. La intervale de 2 săptămâni în timpul primei luni de tratament. Ulterior, lunar.
Testare auditivă și oftalmologică	Anterior tratamentului. Ulterior, anual.
Greutate corporală, înălțime și dezvoltare sexuală	Anterior tratamentului Anual, la pacienți copii și adolescenți.

La pacienții cu speranță de viață redusă (de exemplu risc ridicat de sindroame mielodisplastice), în special când afecțiunile concomitente pot crește riscul apariției evenimentelor adverse, efectul benefic al EXJADE poate fi limitat și inferior riscurilor. În consecință, tratamentul cu EXJADE nu este recomandat la acești pacienți.

Este necesară precauție la administrarea la pacienți vârstnici din cauza unei frecvențe mai ridicate a reacțiilor adverse (mai ales diaree).

Datele la copii și adolescenți privind talasemia independentă de transfuziile de sânge sunt foarte limitate (vezi pct. 5.1). Ca urmare, tratamentul cu EXJADE trebuie monitorizat atent pentru a se identifica reacțiile adverse și a se urmări încărcarea cu fer la copii și adolescenți. În plus, înainte de a trata cu EXJADE copiii cu supraîncărcare cu fer diagnosticați cu talasemie independentă de

transfuziile de sânge, medicul trebuie să fie conștient de faptul că urmările pe termen lung ale expunerii la acești pacienți nu sunt cunoscute în prezent.

Tulburări gastrointestinale

S-au raportat ulceratii și hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal superior, la pacienți cărora li s-a administrat deferasirox, inclusiv copii și adolescenți. La unii dintre pacienți s-au observat ulcere multiple (vezi pct. 4.8). Au existat raportări privind apariția ulcerelor, complicate de perforație la nivel digestiv. De asemenea, au fost raportate hemoragii gastrointestinale letale, în special la pacienți vârstnici care sufereau de afecțiuni maligne hematologice și/sau număr redus de trombocite. Medicii și pacienții trebuie să fie permanent atenți la apariția semnelor și simptomelor de ulceratie și hemoragie gastrointestinală în timpul terapiei cu EXJADE. În cazul ulceratiei și hemoragiei gastrointestinale, administrarea EXJADE trebuie întreruptă definitiv și trebuie începute cu promptitudine o evaluare suplimentară și tratament. Este necesară precauție la pacienții care utilizează EXJADE în asociere cu substanțe cu potențial ulcerogen cunoscut, cum sunt AINS, corticosteroizi sau bifosfonați orali, la pacienții cărora li se administrează anticoagulante și la pacienții al căror număr de trombocite se situează sub $50000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (vezi pct. 4.5).

Afecțiuni cutanate

Pot să apară erupții cutanate în timpul tratamentului cu EXJADE. Erupțiile cutanate tranzitorii se remit spontan în majoritatea cazurilor. Atunci când poate fi necesară întreruperea tratamentului, tratamentul poate fi reintrodus după dispariția erupției cutanate tranzitorii, cu o doză mai scăzută urmată de o creștere treptată a dozei. În cazurile severe, această reintroducere poate fi realizată în asociere cu administrarea de glucocorticoizi pe cale orală pentru o perioadă scurtă de timp. Au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză toxică epidermică (TEN) și reacție la medicament, însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot amenința viața sau pot fi letale. Dacă se suspectează RACS, administrarea EXJADE trebuie întreruptă și nu trebuie reluată. La momentul prescrierii, pacienții trebuie avertizați cu privire la semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe și trebuie monitorizați cu atenție.

Reacții de hipersensibilitate

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

Tulburări de vedere și auditive

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

Tulburări hematologice

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

Alte considerații

Se recomandă monitorizarea lunară a concentrației plasmatice a feritinei pentru a evalua răspunsul pacientului la tratament și pentru a evita chelarea excesivă (vezi pct. 4.2). Se recomandă scăderea dozei sau monitorizarea atentă a funcției renale și hepatice și a valorilor de feritină în perioadele de tratament cu doze mari și atunci când valorile de feritină sunt aproape de intervalul țintă. În cazul în

care concentrația plasmatică a feritinei scade constant sub 500 µg/l (în supraîncărcarea cu fer secundară transfuziilor de sânge) sau sub 300 µg/l (în sindroamele de talasemie independentă de transfuzii), trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

Rezultatele determinărilor creatininemiei, concentrațiilor plasmatice ale feritinei și transaminazelor trebuie înregistrate și evaluate periodic pentru stabilirea tendințelor de evoluție.

În cadrul a două studii clinice cu durata de până la 5 ani, creșterea și dezvoltarea sexuală a pacienților copii și adolescenți tratați cu deferasirox nu au fost afectate (vezi pct. 4.8). Cu toate acestea, ca măsură de precauție generală în tratamentul pacienților copii și adolescenți cu supraîncărcare cu fer secundară transfuziilor, trebuie monitorizate, înaintea tratamentului și la intervale regulate (la fiecare 12 luni) greutatea corporală, înălțimea și dezvoltarea sexuală.

Disfuncția cardiacă este o complicație cunoscută a supraîncărcării severe cu fer. Trebuie monitorizată funcția cardiacă în timpul tratamentului de lungă durată cu EXJADE la pacienții cu supraîncărcare severă cu fer.

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Interacțiuni cu alimente

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

Substanțe care pot scădea expunerea sistemică a EXJADE

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

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

Interacțiuni cu midazolam și alte substanțe metabolizate de CYP3A4

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

Interacțiune cu repaglinidă și alte substanțe metabolizate de CYP2C8

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

Interacțiune cu teofilină și alte substanțe metabolizate de CYP1A2

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

Alte informații

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

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

EXJADE are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă reacția adversă, mai puțin frecventă, de amețeală trebuie să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

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

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

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

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt ordonate mai jos utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 5

Tulburări hematologice și limfatice	
Cu frecvență necunoscută:	Pancitopenie ¹ , trombocitopenie ¹ , anemie agravată ¹ , neutropenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvență necunoscută:	Reacții de hipersensibilitate (incluzând reacții anafilactice și angioedem) ¹
Tulburări metabolice și de nutriție	
Cu frecvență necunoscută:	Acidoză metabolică ¹

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: Anxietate, tulburări ale somnului

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Cefalee

Mai puțin frecvente: Amețeli

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: Cataractă, maculopatie

Rare: Nevrită optică

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: Surditate

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: Durere laringiană

Tulburări gastrointestinale

Frecvente: Diaree, constipație, vărsături, greață, durere abdominală, distensie abdominală, dispepsie

Mai puțin frecvente: Hemoragie gastrointestinală, ulcer gastric (inclusiv ulcere multiple), ulcer duodenal, gastrită

Rare: Esofagită

Cu frecvență necunoscută: Perforare gastrointestinală¹, pancreatită acută¹

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: Concentrații plasmatice crescute ale transaminazelor hepatice

Mai puțin frecvente: Hepatită, colelitiază

Cu frecvență necunoscută: Insuficiență hepatică^{1, 2}

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Erupție cutanată tranzitorie, prurit

Mai puțin frecvente: Tulburări de pigmentare

Rare: Reacție la medicament, însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

Cu frecvență necunoscută: Sindrom Stevens-Johnson¹, vasculită alergică¹, urticarie¹, eritem polimorf¹, alopecie¹, necroliză toxică epidermică (TEN)¹

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte frecvente: Valori crescute ale creatininemiei

Frecvente: Proteinurie

Mai puțin frecvente: Tulburare tubulară renală² (sindrom Fanconi dobândit), glicozurie

Cu frecvență necunoscută: Insuficiență renală acută^{1, 2}, nefrită tubulointerstițială¹, nefrolitiază, necroză tubulară renală¹

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: Febră, edeme, fatigabilitate

¹ Reacții adverse raportate în timpul experienței după punerea pe piață. Acestea provin din raportări spontane, pentru care nu este întotdeauna posibil să se determine frecvența exactă sau relația de cauzalitate cu expunerea la medicament.

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

La aproximativ 2% dintre pacienți s-a raportat apariția calculilor biliari și a tulburărilor biliare asociate. Creșteri ale valorilor concentrațiilor serice ale transaminazelor hepatice au fost raportate ca reacție adversă medicamentoasă la 2% din pacienți. Creșteri ale valorilor concentrațiilor serice ale transaminazelor mai mari de peste 10 ori limita superioară a intervalului valorilor normale, sugerând apariția hepatitei, au fost mai puțin frecvente (0,3%). În timpul experienței după punerea pe piață, s-a raportat insuficiență hepatică, uneori letală, asociată cu deferasirox (vezi pct. 4.4). Au existat raportări după punerea pe piață privind apariția acidozei metabolice. Majoritatea acestor pacienți au avut insuficiență renală, tubulopatie renală (sindromul Fanconi) sau diaree, sau afecțiuni a căror complicație cunoscută este dezechilibrul acido-bazic (vezi pct. 4.4). Au fost observate cazuri de pancreatită acută gravă, fără a fi documentate afecțiuni biliare existente. Similar tratamentului cu alți

chelatori ai ferului, la pacienții tratați cu deferasirox s-a observat mai puțin frecvent pierderea auzului pentru sunetele cu frecvențe înalte și apariția opacifierii cristalinului (cataractă incipientă) (vezi pct. 4.4).

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

În cadrul unei metaanalize retrospective la 2102 pacienți adulți și copii și adolescenți cu beta-talasemie, cu supraîncărcare cu fer secundară transfuziilor de sânge, tratați cu deferasirox, comprimate pentru dispersie orală, în cadrul a două studii clinice randomizate și a patru studii deschise cu durată de până la cinci ani, în timpul primului an de tratament s-a observat o scădere medie a clearance-ului creatininei de 13,2% la pacienți adulți (Î 95%: -14,4% la -12,1%; n=935) și 9,9% (Î 95%: -11,1% la -8,6%; n=1142) la pacienți copii și adolescenți. La 250 pacienți urmăriți timp de până la cinci ani, nu s-a observat nicio scădere ulterioară a valorilor medii ale clearance-ului creatininei.

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

În cadrul unui studiu cu durată de 1 an, efectuat la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii și supraîncărcare cu fer (comprimate pentru dispersie orală la o doză de 10 mg/kg și zi), diareea (9,1%), erupțiile cutanate tranzitorii (9,1%) și greața (7,3%) au fost cele mai frecvente reacții adverse cauzate de medicament. Au fost raportate concentrații plasmatice anormale ale creatininei și valori anormale ale clearance-ului creatininei la 5,5%, respectiv 1,8% dintre pacienți. Creșterile concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice mai mari de 2 ori față de valoarea inițială și de 5 ori limita normală superioară au fost raportate la 1,8% dintre pacienți.

Copii și adolescenți

În cadrul a două studii clinice cu durată de până la 5 ani, creșterea și dezvoltarea sexuală a pacienților copii și adolescenți tratați cu deferasirox nu au fost afectate (vezi pct. 4.4).

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

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

Efecte farmacodinamice

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

S-a studiat administrarea deferassirox la 411 pacienți adulți și adolescenți (cu vârsta ≥ 16 ani) și la 292 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 2 până la < 16 ani) cu supraîncărcare cronică cu fer secundară transfuziilor de sânge. Dintre pacienții copii și adolescenți, 52 aveau vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani. Afecțiunile subiacente care au necesitat transfuzii au inclus beta-talasemie, siclemie și alte anemii congenitale și dobândite (sindroame mielodisplazice [MDS], sindrom Diamond-Blackfan, anemie aplastică și alte anemii foarte rare).

Tratamentul zilnic deferassirox, formula comprimate pentru dispersie orală, cu doze de 20 și 30 mg/kg efectuat timp de un an la pacienți adulți și copii și adolescenți cu beta-talasemie cărora li s-au efectuat frecvent transfuzii a determinat reduceri ale parametrilor concentrației totale de fer din organism; concentrația hepatică de fer a fost redusă, în medie, cu aproximativ -0,4 și, respectiv -8,9 mg Fe/g ficat (masă uscată biopsie (mu)), iar concentrația plasmatică a feritinei a fost redusă, în medie, cu aproximativ -36 și, respectiv -926 $\mu\text{g/l}$. În cazul administrării acestor doze similare, valorile raportului dintre cantitatea de fer excretată: aport de fer au fost de 1,02 (indicând echilibrul net al ferului) și, respectiv 1,67 (indicând eliminarea netă a ferului). Deferassirox a indus răspunsuri similare la pacienții cu supraîncărcare cu fer având alte tipuri de anemie. Administrarea de doze zilnice de 10 mg/kg (formula comprimate pentru dispersie orală) timp de un an a menținut concentrației hepatică de fer și a concentrației plasmatice a feritinei și a indus un echilibru net al ferului la pacienții cărora li se efectuează transfuzii ocazionale sau exsanguino-transfuzii. Concentrația plasmatică a feritinei, evaluată prin monitorizare lunară, a evidențiat modificări ale concentrației hepatice de fer, indicând faptul că tendința de evoluție a concentrației plasmatice a feritinei poate fi utilizată pentru a monitoriza răspunsul terapeutic. Date clinice limitate (29 pacienți cu funcție cardiacă normală la momentul inițial) obținute prin utilizarea IRM indică faptul că tratamentul cu deferassirox 10-30 mg/kg și zi (formula comprimate pentru dispersie orală) timp de 1 an poate reduce, de asemenea, cantitatea de fer depozitată în inimă (în medie, valoarea $T2^*$ din cadrul IRM a crescut de la 18,3 la 23,0 milisecunde).

Analiza principală a studiului pivot comparativ care a inclus 586 pacienți cu beta-talasemie și supraîncărcare cu fer secundară transfuziilor nu a demonstrat non-inferioritatea deferassirox comprimate pentru dispersie orală față de deferamină în cadrul analizei populației totale de pacienți. Într-o analiză post-hoc a acestui studiu, a rezultat că, în subgrupul de pacienți care prezentau concentrații hepatice ale ferului ≥ 7 mg Fe/g mu tratați cu deferassirox comprimate pentru dispersie orală (20 și 30 mg/kg) sau deferamină (35 până la ≥ 50 mg/kg), s-au obținut criteriile de non-inferioritate. Cu toate acestea, la pacienții cu concentrații hepatice ale ferului < 7 mg Fe/g mu tratați cu

deferasirox comprimate pentru dispersie orală (5 și 10 mg/kg) sau deferoxamină (20 până la 35 mg/kg), nu s-a putut stabili non-inferioritatea din cauza dezechilibrului de administrare a celor doi chelatori. Acest dezechilibru s-a produs deoarece pacienților tratați cu deferoxamină li s-a permis să continue tratamentul cu doza utilizată înaintea studiului chiar dacă aceasta era mai mare decât doza specificată în protocol. Cincizeci și șase de pacienți cu vârstă sub 6 ani au fost incluși în acest studiu pivot, iar la 28 dintre aceștia s-a administrat deferasirox comprimate pentru dispersie orală.

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

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

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

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

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

A fost efectuat un studiu randomizat, deschis 1:1, la 224 pacienți copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 2 și <18 ani, cu anemie dependentă de transfuzii și supraîncărcare cu fier, pentru a evalua complianța la tratament, eficacitatea acestuia și siguranța deferasirox formula granulară comparativ cu formula comprimate pentru dispersie orală. Majoritatea pacienților (142, 63,4%) din studiu au avut beta-talasemie majoră, 108 (48,2%) pacienți nu au fost supuși anterior terapiei de chelare cu fier (TCF) (vârsta medie de 2 ani, 92,6% cu vârsta cuprinsă între 2 și <10 ani) și 116 (51,8%) au fost supuși anterior TCF (vârsta medie de 7,5 ani, 71,6% cu vârsta cuprinsă între 2 și <10 ani) fiind administrat anterior deferasirox la 68,1% dintre aceștia. În analiza primară efectuată la pacienții care nu au fost supuși anterior la TCF, după 24 de săptămâni de tratament, rata complianței a fost de 84,26% și 86,84% în brațul pacienților care au primit comprimate pentru dispersie orală, respectiv în brațul pacienților care au primit deferasirox granule, fără diferențe statistice semnificative. În mod similar, nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește modificările valorilor medii față de cele inițiale ale feritinei serice (FS) între cele două brațe de tratament ($-171,52 \mu\text{g/l}$ [Î 95%: $-517,40, 174,36$] pentru comprimate cu dispersie orală (DO) și $4,84 \mu\text{g/l}$ [Î 95%: $-333,58, 343,27$] pentru formulele granulare, diferența dintre valorile medii [granule - DO]

176,36 µg/l [Î 95%: -129,00, 481,72], valoarea $p=0,25$ în ambele cazuri). Studiul a concluzionat că eficacitatea tratamentului și complianța la tratament nu au fost diferite între brațele de tratament în care s-au administrat deferasirox granule și deferasirox comprimate pentru dispersie orală, la momente diferite în timp (24 și 48 săptămâni). Per total, profilul de siguranță a fost comparabil între formulele granulare și comprimate pentru dispersie orală.

La pacienții cu sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge și supraîncărcare cu fer, tratamentul cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală a fost evaluat în cadrul unui studiu cu durată de 1 an, randomizat, dublu orb, placebo controlat. Studiul a comparat eficacitatea a două scheme de tratament diferite cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală (doze inițiale de 5 și 10 mg/kg și zi, 55 pacienți în fiecare braț de tratament) și eficacitatea placebo (56 de pacienți). Studiul a inclus 145 de pacienți adulți și 21 de pacienți copii și adolescenți. Parametrul primar de eficacitate a fost modificarea concentrației hepatice de fer (CHF) de la valoarea inițială la 12 luni de tratament. Unul dintre parametrii secundari de eficacitate a fost modificarea concentrației plasmatice de feritină de la valoarea inițială la valoarea înregistrată în al patrulea trimestru. La doza inițială de 10 mg/kg și zi, deferasirox comprimate pentru dispersie orală a determinat reduceri ale parametrilor concentrației totale de fer din organism. În medie, concentrația hepatică de fer a scăzut cu 3,80 mg Fe/g ms la pacienții tratați cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală (doza inițială 10 mg/kg și zi) și a crescut cu 0,38 mg Fe/g ms la pacienții tratați cu placebo ($p<0,001$). În medie, concentrația plasmatică de feritină a scăzut cu 222,0 µg/l la pacienții tratați cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală (doza inițială 10 mg/kg și zi) și a crescut cu 115 µg/l la pacienții tratați cu placebo ($p<0,001$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Absorbție

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

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

Distribuție

Deferasirox se leagă în proporție mare (99%) de proteinele plasmatice, aproape exclusiv de albuminele plasmatice, și are un volum de distribuție redus, de aproximativ 14 litri la adulți.

Metabolizare

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

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

Eliminare

Deferasirox și metaboliții săi sunt excretați, în principal, în materiile fecale (84% din doză). Excreția renală a deferasirox și metaboliților săi este minimă (8% din doză). Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) a variat între 8 și 16 ore. Transportorii MRP2 și MXR (BCRP) sunt implicați în excreția biliară a deferasirox.

Liniaritate/Non-liniaritate

La starea de echilibru, valorile C_{max} și $ASC_{0-24ore}$ ale deferasirox cresc aproximativ liniar cu doza administrată. După administrarea de doze multiple, expunerea a crescut cu un factor de acumulare de 1,3 până la 2,3.

Caracteristici la pacienți

Pacienți copii și adolescenți

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

Sex

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

Pacienți vârstnici

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

Insuficiența renală sau hepatică

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

În cadrul unui studiu clinic care a utilizat doze unice de 20 mg/kg deferasirox comprimate pentru dispersie orală, expunerea medie a crescut cu 16% la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) și cu 76% la subiecți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B) comparativ cu funcția hepatică normală. C_{max} medie a deferasirox la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată a crescut cu 22%. Expunerea a crescut de 2,8 ori la un subiect cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Rezultatele testelor de genotoxicitate *in vitro* au fost negative (testul Ames, testul aberațiilor cromozomiale) în timp ce administrarea dozelor letale de deferasirox a determinat *in vivo* formarea de micronuclei la nivelul măduvei hematogene, dar nu și la nivelul ficatului, la șobolanii fără

supraîncărcare cu fer. Nu s-au observat asemenea efecte la șobolani cu supraîncărcare anterioară cu fer. Deferasirox nu a fost carcinogen atunci când a fost administrat la șobolani în cadrul unui studiu cu durată de 2 ani și la șoareci heterozigoți transgenici p53+/- în cadrul unui studiu cu durată de 6 luni.

Potențialul de toxicitate asupra funcției de reproducere a fost evaluat la șobolani și iepuri. Deferasirox nu a fost teratogen, dar a determinat la șobolani o frecvență crescută a variațiilor scheletice și a puilor născuți morți în cazul administrării de doze mari, care au determinat toxicitate severă la femelele care nu prezentau supraîncărcare cu fer. Deferasirox nu a determinat alte efecte asupra fertilității sau funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Povidonă
Stearat de magneziu
Siliciu coloidal anhidru
Poloxamer

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

Ambalaje pentru unitatea comercială conținând 30 plicuri.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 august 2006

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 aprilie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

EXJADE 90 mg, 180 mg și 360 mg comprimate pentru dispersie orală

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Spania

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Germania

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

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Germania

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

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

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

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

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

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

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

- Material educațional destinat medicilor
- Pachet informațional destinat pacienților

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

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

Materialul educațional pentru medici trebuie să conțină:

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

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

- Descrierea formulelor disponibile ale deferasirox (EXJADE comprimate filmate și granule) în UE
 - Scheme diferite de dozare
 - Condiții diferite de administrare
- Tabelul de conversie a dozei de EXJADE comprimate filmate/granule și EXJADE comprimate pentru dispersie orală ca referință la trecerea dintre EXJADE comprimate filmate/granule și versiuni generice ale deferasirox comprimate pentru dispersie orală
- Dozele recomandate și reguli pentru începerea tratamentului
- Necesitatea de a monitoriza lunar concentrația plasmatică a feritinei
- Faptul că deferasirox cauzează creșteri ale creatininemiei la unii pacienți
 - Necesitatea de a monitoriza creatininemia
 - De două ori înainte de inițierea tratamentului
 - În fiecare săptămână în prima lună după inițierea tratamentului sau după modificarea acestuia
 - După aceea, lunar
 - Necesitatea de a reduce cu 7 mg/kg doza, în cazul în care crește creatininemia:
 - Adulți: > 33% peste nivelul inițial și clearance-ul creatininei < LIN (90 ml/min)
 - Copii și adolescenți: fie > LSVN sau clearance-ul creatininei scade la < LIN la două vizite consecutive.
 - Necesitatea de a întrerupe tratamentul după reducerea dozei în cazul în care creatininemia crește:
 - Adulți și copii și adolescenți: rămân la > 33% peste valoarea inițială sau valoarea clearance-ului creatininei < ILN (90 ml/min)
 - Necesitatea de a lua în calcul o biopsie renală:
 - Când creatininemia este crescută și dacă a fost detectată o altă anomalie (de exemplu proteinurie, semne ale sindromului Fanconi).
- Importanța determinării valorii clearance-ului creatininei
- Prezentare pe scurt a metodelor de determinare a clearance-ului creatininei
- Faptul că la pacienții tratați cu EXJADE poate apărea creșterea concentrației plasmatice a transaminazelor hepatice
 - Necesitatea efectuării unor teste funcționale hepatice înainte de prescriere, apoi la intervale lunare sau mai des dacă este indicat din punct de vedere clinic
 - Să nu prescrie medicamentul pacienților cu afecțiuni hepatice severe preexistente
 - Necesitatea întreruperii tratamentului dacă se observă o creștere persistentă și progresivă a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice.
- Necesitatea unei examinări auditive și oftalmologice anuale

- Necesitatea redactării unui tabel îndrumător care evidențiază determinările de dinaintea tratamentului ale creatininemiei, clearance-ului creatininei, proteinuriei, concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice, concentrației plasmatice a feritinei, de exemplu:

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

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

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

Pachetul informațional pentru pacient trebuie să conțină:

- Prospectul pentru pacient
- Ghidul pacientului

Ghidul pentru pacient trebuie să includă următoarele elemente cheie:

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

• **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

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

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

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exjade 90 mg comprimate filmate
deferasirox

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține deferasirox 90 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate
30 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/356/011	30 comprimate filmate
EU/1/06/356/012	90 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Exjade 90 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJUL COLECTIV (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exjade 90 mg comprimate filmate

deferasirox

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține deferasirox 90 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/356/013

300 (10 ambalaje a câte 30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Exjade 90 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exjade 90 mg comprimate filmate

deferasirox

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține deferasirox 90 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/356/013

300 (10 ambalaje a 30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Exjade 90 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exjade 90 mg comprimate filmate
deferasirox

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exjade 180 mg comprimate filmate
deferasirox

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține deferasirox 180 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate
30 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/356/014	30 comprimate filmate
EU/1/06/356/015	90 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Exjade 180 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJUL COLECTIV (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exjade 180 mg comprimate filmate

deferasirox

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține deferasirox 180 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/356/016

300 (10 ambalaje a câte 30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Exjade 180 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exjade 180 mg comprimate filmate
deferasirox

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține deferasirox 180 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/356/016

300 (10 ambalaje a 30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Exjade 180 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exjade 180 mg comprimate filmate
deferasirox

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exjade 360 mg comprimate filmate
deferasirox

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține deferasirox 360 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate
30 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/356/017	30 comprimate filmate
EU/1/06/356/018	90 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Exjade 360 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJUL COLECTIV (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Exjade 360 mg comprimate filmate

deferasirox

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține deferasirox 360 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/356/019

300 (10 ambalaje a câte 30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Exjade 360 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exjade 360 mg comprimate filmate
deferasirox

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține deferasirox 360 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/356/019

300 (10 ambalaje a 30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Exjade 360 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exjade 360 mg comprimate filmate
deferasirox

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Exjade 90 mg granule în plic
deferasirox

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic conține deferasirox 90 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule în plic

30 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/356/020 30 plicuri

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Exjade 90 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLICURI

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

Exjade 90 mg granule
deferasirox
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

162 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Exjade 180 mg granule în plic
deferaxirox

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic conține deferaxirox 180 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule în plic

30 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/356/021 30 plicuri

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Exjade 180 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLICURI

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

Exjade 180 mg granule
deferasirox
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

324 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exjade 360 mg granule în plic
deferaxirox

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic conține deferaxirox 360 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule în plic

30 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/356/022 30 plicuri

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Exjade 360 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLICURI

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

Exjade 360 mg granule
deferasirox
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

648 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

EXJADE 90 mg comprimate filmate
EXJADE 180 mg comprimate filmate
EXJADE 360 mg comprimate filmate
deferasirox

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este EXJADE și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați EXJADE
3. Cum să luați EXJADE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează EXJADE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este EXJADE și pentru ce se utilizează

Ce este EXJADE

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

Pentru ce se utilizează EXJADE

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

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

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

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

2. Ce trebuie să știți înainte să luați EXJADE

Nu luați EXJADE

- dacă sunteți alergic la deferasirox sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă este valabil în cazul dumneavoastră, **spuneți medicului dumneavoastră înainte de a lua EXJADE**. Dacă presupuneți că puteți fi alergic(ă), adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.
- dacă aveți afecțiuni moderate sau severe ale rinichilor.
- dacă utilizați în prezent orice alte medicamente pentru chelarea fierului.

EXJADE nu este recomandat

- dacă sunteți într-un stadiu avansat de sindrom mielodisplazic (MDS; producție scăzută de celule sanguine de către măduva osoasă) sau suferiți de cancer în stadiu avansat.

Atenționări și precauții

Înainte să luați EXJADE, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă aveți probleme cu rinichii sau ficatul.
- dacă aveți probleme cu inima din cauza supraîncărcării cu fier.
- dacă observați scăderea marcată a cantității de urină pe care o eliminați (semn al unei probleme a rinichilor).
- dacă aveți o erupție trecătoare severă pe piele sau dificultăți în respirație și amețeli sau umflarea în principal a feței și gâtului (semne ale unei reacții alergice severe, vezi și punctul 4 „Reacții adverse posibile”).
- dacă prezentați o combinație a oricăroră dintre simptomele următoare: erupții trecătoare pe piele, suferiți de înroșirea pielii, prezentați vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, suferiți de descumarea pielii, febră mare, simptome similare gripei, ganglioni limfatici măriți (semne ale unei reacții severe pe piele, vezi și punctul 4 „Reacții adverse posibile”).
- dacă prezentați o asociere de simptome precum somnolență, durere în regiunea abdominală superioară dreaptă, îngălbenirea sau accentuarea îngălbenirii pielii sau ochilor și urină de culoare închisă (semne ale unor probleme ale ficatului).
- dacă prezentați dificultăți în a gândi, a vă aminti lucruri sau a rezolva probleme, a fi alert sau conștient sau dacă prezentați somnolență însoțită de o stare de lipsă de energie (semne ale unei concentrații mari de amoniac în sânge, care pot fi asociate cu probleme ale ficatului sau rinichilor, vedeți și secțiunea „Reacții adverse posibile”).
- dacă vărsați sânge și/sau aveți scaune de culoare neagră.
- dacă prezentați dureri abdominale frecvente, în special după masă sau după ce luați EXJADE.
- dacă prezentați arsuri frecvente în capul pieptului.
- dacă aveți un număr redus de trombocite sau leucocite la analizele de sânge.
- dacă prezentați vedere încețoșată.
- dacă aveți diaree sau vărsături.

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

Urmărirea tratamentului dumneavoastră cu EXJADE

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

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

EXJADE împreună cu alte medicamente

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

- alți chelatori de fer, care nu trebuie administrați împreună cu EXJADE,
- antiacide (medicamente utilizate pentru tratamentul arsurilor în capul pieptului) care conțin aluminiu, care nu trebuie administrate în același moment al zilei cu EXJADE,
- ciclosporină (utilizată pentru a preveni respingerea de către organism a unui organ transplantat sau în cazul altor boli, cum sunt poliartrita reumatoidă sau dermatita atopică),
- simvastatină (utilizată pentru a scădea nivelul colesterolului),
- anumite medicamente antialgice sau medicamente antiinflamatoare (de exemplu acid acetilsalicilic, ibuprofen, corticosteroizi),
- bifosfonați orali (utilizați pentru tratamentul osteoporozei),
- medicamente anticoagulante (utilizate pentru a preveni sau trata coagularea sângelui),
- contraceptive hormonale (medicamente pentru prevenirea sarcinii),
- bepridil, ergotamină (utilizate pentru probleme cu inima și migrene),
- replaniglidă (utilizat în tratamentul diabetului zaharat),
- rifampicină (utilizată în tratamentul tuberculozei),
- fenitoină, fenobarbital, carbamazepină (utilizate în tratamentul epilepsiei),
- ritonavir (utilizat în tratamentul infecției cu HIV),
- paclitaxel (utilizat în tratamentul cancerului),
- teofilină (utilizată în tratamentul afecțiunilor respiratorii, cum este astmul bronșic),
- clozapină (utilizată în tratamentul tulburărilor psihice, cum ar fi schizofrenia),
- tizanidină (utilizată ca relaxant al mușchilor),
- colestiramină (utilizată pentru reducerea nivelurilor de colesterol din sânge),
- busulfan (utilizat ca tratament înainte de transplant pentru a distruge măduva osoasă inițială înainte de transplant),
- midazolam (utilizat pentru ameliorarea anxietății și/sau insomniei).

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

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

EXJADE poate fi utilizat de către persoane cu vârsta de 65 ani sau mai mult în aceeași doză ca și pentru alți adulți. Pacienții vârstnici pot prezenta mai multe reacții adverse (în special diaree) decât pacienții mai tineri. Aceștia trebuie urmăriți cu atenție de medicul lor pentru detectarea reacțiilor adverse care pot necesita modificarea tratamentului.

Copii și adolescenți

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

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

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

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

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

Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu EXJADE.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă vă simțiți amețit după ce ați luat EXJADE, nu conduceți vehicule sau nu folosiți unelte sau utilaje până când nu vă simțiți bine.

EXJADE conține sodiu

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

3. Cum să luați EXJADE

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

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât EXJADE trebuie să luați

Pentru toți pacienții doza de EXJADE depinde de greutatea corpului. Medicul dumneavoastră va calcula doza de care aveți nevoie și vă va spune câte comprimate să luați în fiecare zi.

- Doza zilnică uzuală de EXJADE comprimate filmate la începutul tratamentului pentru pacienți cărora li se administrează transfuzii regulate de sânge este de 14 mg pe kilogram greutate corporală. Medicul vă poate recomanda o doză de început mai mare sau mai mică, în funcție de necesitățile dumneavoastră de tratament.
- Doza zilnică obișnuită de EXJADE comprimate filmate la începutul tratamentului pentru pacienți cărora nu li se administrează transfuzii regulate de sânge este de 7 mg pe kilogram greutate corporală.
- În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră vă poate modifica mai târziu tratamentul prin creșterea sau scăderea dozei.
- Doza zilnică maximă recomandată de EXJADE comprimate filmate este:
 - 28 mg pe kilogram greutate corporală pentru pacienți cărora li se administrează transfuzii regulate de sânge,
 - 14 mg pe kilogram greutate corporală pentru pacienți adulți cărora nu li se administrează transfuzii regulate de sânge,
 - 7 mg per kilogram greutate corporală pentru copii și adolescenți cărora nu li se administrează transfuzii regulate de sânge.

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

Când să luați EXJADE

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

Administrarea EXJADE la aceeași oră în fiecare zi vă va ajuta, de asemenea, să țineți minte mai ușor când să administrați comprimatele.

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

Cât timp se administrează EXJADE

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

Dacă aveți întrebări despre cât timp să administrați EXJADE, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult EXJADE decât trebuie

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

Dacă uitați să luați EXJADE

Dacă uitați să luați o doză, luați-o de îndată ce vă amintiți, în aceeași zi. Administrați următoarea doză conform programului de administrare. Nu luați o doză dublă a doua zi pentru a compensa comprimatul (comprimatele) uitat(e).

Dacă încetați să luați EXJADE

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare până la moderate și dispar, în general, după câteva zile până la câteva săptămâni de tratament.

Unele reacții adverse pot fi grave și necesită asistență medicală imediată.

Aceste reacții adverse sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 utilizator din 100 persoane) sau rare (pot afecta până la 1 utilizator din 1000 persoane).

- Dacă aveți o erupție pe piele severă, dificultăți la respirație și amețală sau umflarea mai ales a feței și gâtului (semne ale unei reacții alergice severe),
- Dacă prezentați o combinație a oricăroră dintre simptomele următoare: erupții trecătoare pe piele, vi se înroșește pielea, vă apar vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, vi se cojește pielea, aveți febră mare, simptome similare gripei, ganglioni limfatici măriți (semne ale unor reacții severe la nivelul pielii),
- Dacă observați o scădere marcată a eliminării de urină (semn al unei probleme a rinichiului),
- Dacă prezentați o asociere de simptome precum somnolență, durere în regiunea abdominală superioară dreaptă, îngălbenirea sau accentuarea îngălbenirii pielii sau ochilor și urină de culoare închisă (semne ale unor probleme ale ficatului),
- Dacă prezentați dificultăți în a gândi, a vă aminti lucruri sau a rezolva probleme, a fi alert sau conștient sau dacă prezentați somnolență însoțită de o stare de lipsă de energie (semne ale unei concentrații mari de amoniac în sânge, care pot fi asociate cu probleme ale ficatului sau rinichilor și care duc la o modificare a funcției creierului dumneavoastră),
- Dacă vărsați sânge și/sau aveți scaune de culoare neagră,
- Dacă prezentați dureri abdominale frecvente, în special după masă sau după ce luați EXJADE,
- Dacă prezentați arsuri frecvente în capul pieptului,
- Dacă prezentați pierderea parțială a vederii,
- Dacă prezentați durere severă în partea superioară a stomacului (pancreatită).

opriți administrarea acestui medicament și spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Unele reacții adverse pot deveni grave.

Aceste reacții adverse sunt mai puțin frecvente.

- Dacă vederea vi se încetășează sau devine tulbure,
- Dacă vi se reduce auzul,

spuneți medicului dumneavoastră cât mai repede posibil.

Alte reacții adverse

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

- Tulburări ale testelor funcției rinichilor.

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

- Tulburări gastrointestinale precum greață, vărsături, diaree, durere la nivelul abdomenului, balonare, constipație, indigestie
- Erupție trecătoare pe piele
- Durere de cap
- Modificare a rezultatelor testelor funcției ficatului
- Mâncărime
- Modificare a rezultatelor testului urinei (proteine în urină)

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează sever, spuneți medicului dumneavoastră.

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

- Amețeli
- Febră
- Durere în gât
- Umflarea brațelor și picioarelor
- Modificări de culoare a pielii
- Teamă fără motiv
- Tulburări ale somnului
- Oboseală

Dacă oricare din aceste reacții vă afectează sever, spuneți medicului dumneavoastră.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează EXJADE

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Nu utilizați dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține EXJADE

Substanța activă este deferasirox.

- Fiecare comprimat filmat de EXJADE 90 mg conține deferasirox 90 mg
- Fiecare comprimat filmat de EXJADE 180 mg conține deferasirox 180 mg
- Fiecare comprimat filmat de EXJADE 360 mg conține deferasirox 360 mg

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

Cum arată EXJADE și conținutul ambalajului

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

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

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

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Spania

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Prospect: Informații pentru utilizator

EXJADE 90 mg granule în plic
EXJADE 180 mg granule în plic
EXJADE 360 mg granule în plic
deferasirox

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este EXJADE și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați EXJADE
3. Cum să luați EXJADE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează EXJADE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este EXJADE și pentru ce se utilizează

Ce este EXJADE

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

Pentru ce se utilizează EXJADE

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

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

De asemenea, EXJADE este utilizat pentru a trata supraîncărcarea cronică cu fier atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat la pacienții cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fier apărută ca urmare a transfuziilor de sânge ocazionale la pacienți cu alte tipuri de

anemii și la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani.

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

2. Ce trebuie să știți înainte să luați EXJADE

Nu luați EXJADE

- dacă sunteți alergic la deferasirox sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă este valabil în cazul dumneavoastră, **spuneți medicului dumneavoastră înainte de a lua EXJADE**. Dacă presupuneți că puteți fi alergic(ă), adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.
- dacă aveți afecțiuni moderate sau severe ale rinichilor.
- dacă utilizați în prezent orice alte medicamente pentru chelarea fierului.

EXJADE nu este recomandat

- dacă sunteți într-un stadiu avansat de sindrom mielodisplazic (MDS; producție scăzută de celule sanguine de către măduva osoasă) sau suferiți de cancer în stadiu avansat.

Atenționări și precauții

Înainte să luați EXJADE, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă aveți probleme cu rinichii sau ficatul.
- dacă aveți probleme cu inima din cauza supraîncărcării cu fier.
- dacă observați scăderea marcată a cantității de urină pe care o eliminați (semn al unei probleme a rinichilor).
- dacă aveți o erupție trecătoare severă pe piele sau dificultăți în respirație și amețeli sau umflarea în principal a feței și gâtului (semne ale unei reacții alergice severe, vezi și punctul 4 „Reacții adverse posibile”).
- dacă prezentați o combinație a oricăroră dintre simptomele următoare: erupții trecătoare pe piele, suferiți de înroșirea pielii, prezentați vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, suferiți de descumarea pielii, febră mare, simptome similare gripei, ganglioni limfatici măriți (semne ale unei reacții severe pe piele, vezi și punctul 4 „Reacții adverse posibile”).
- dacă prezentați o asociere de simptome precum somnolență, durere în regiunea abdominală superioară dreaptă, îngălbenirea sau accentuarea îngălbenirii pielii sau ochilor și urină de culoare închisă (semne ale unor probleme ale ficatului).
- dacă prezentați dificultăți în a gândi, a vă aminti lucruri sau a rezolva probleme, a fi alert sau conștient sau dacă prezentați somnolență însoțită de o stare de lipsă de energie (semne ale unei concentrații mari de amoniac în sânge, care pot fi asociate cu probleme ale ficatului sau rinichilor, vedeți și secțiunea „Reacții adverse posibile”).
- dacă vărsați sânge și/sau aveți scaune de culoare neagră.
- dacă prezentați dureri abdominale frecvente, în special după masă sau după ce luați EXJADE.
- dacă prezentați arsuri frecvente în capul pieptului.
- dacă aveți un număr redus de trombocite sau leucocite la analizele de sânge.
- dacă prezentați vedere încețoșată.
- dacă aveți diaree sau vărsături.

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

Urmărirea tratamentului dumneavoastră cu EXJADE

În timpul tratamentului vi se vor efectua periodic analize ale sângelui și urinei. Acestea vor supraveghea cantitatea de fier din sângele dumneavoastră (concentrație sanguină de *feritină*) pentru a vedea cât de bine acționează EXJADE. De asemenea, analizele vă vor supraveghea funcția rinichilor (concentrația din sânge a creatininei, prezența proteinelor în urină) și a ficatului (concentrația sanguină a transaminazelor). Este posibil ca medicul dumneavoastră să solicite să vi se efectueze o biopsie a rinichiului dacă acesta suspectează deteriorarea semnificativă a rinichiului. De asemenea, vi se pot

efectua teste RMN (de rezonanță magnetică nucleară) pentru a stabili cantitatea de fier de la nivelul ficatului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va ține seama de aceste analize atunci când va decide ce doză de EXJADE este cea mai potrivită pentru dumneavoastră și, de asemenea, va utiliza aceste teste pentru a decide când trebuie să întrerupeți administrarea EXJADE.

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

EXJADE împreună cu alte medicamente

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

- alți chelatori de fer, care nu trebuie administrați împreună cu EXJADE,
- antiacide (medicamente utilizate pentru tratamentul arsurilor în capul pieptului) care conțin aluminiu, care nu trebuie administrate în același moment al zilei cu EXJADE,
- ciclosporină (utilizată pentru a preveni respingerea de către organism a unui organ transplantat sau în cazul altor boli, cum sunt poliartrita reumatoidă sau dermatita atopică),
- simvastatină (utilizată pentru a scădea nivelul colesterolului),
- anumite medicamente antialgice sau medicamente antiinflamatoare (de exemplu acid acetilsalicilic, ibuprofen, corticosteroizi),
- bifosfonați orali (utilizați pentru tratamentul osteoporozei),
- medicamente anticoagulante (utilizate pentru a preveni sau trata coagularea sângelui),
- contraceptive hormonale (medicamente pentru prevenirea sarcinii),
- bepridil, ergotamină (utilizate pentru probleme cu inima și migrene),
- replanigidă (utilizat în tratamentul diabetului zaharat),
- rifampicină (utilizată în tratamentul tuberculozei),
- fenitoină, fenobarbital, carbamazepină (utilizate în tratamentul epilepsiei),
- ritonavir (utilizat în tratamentul infecției cu HIV),
- paclitaxel (utilizat în tratamentul cancerului),
- teofilină (utilizată în tratamentul afecțiunilor respiratorii, cum este astmul bronșic),
- clozapină (utilizată în tratamentul tulburărilor psihice, cum ar fi schizofrenia),
- tizanidină (utilizată ca relaxant al mușchilor),
- colestiramină (utilizată pentru reducerea nivelurilor de colesterol din sânge),
- busulfan (utilizat ca tratament înainte de transplant pentru a distruge măduva osoasă inițială înainte de transplant),
- midazolam (utilizat pentru ameliorarea anxietății și/sau insomniei).

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

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

EXJADE poate fi utilizat de către persoane cu vârsta de 65 ani sau mai mult în aceeași doză ca și pentru alți adulți. Pacienții vârstnici pot prezenta mai multe reacții adverse (în special diaree) decât pacienții mai tineri. Aceștia trebuie urmăriți cu atenție de medicul lor pentru detectarea reacțiilor adverse care pot necesita modificarea tratamentului.

Copii și adolescenți

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

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

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

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

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

Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu EXJADE.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă vă simțiți amețit după ce ați luat EXJADE, nu conduceți vehicule sau nu folosiți unelte sau utilaje până când nu vă simțiți bine.

EXJADE conține sodiu

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

3. Cum să luați EXJADE

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

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât EXJADE trebuie să luați

Pentru toți pacienții doza de EXJADE depinde de greutatea corpului. Medicul dumneavoastră va calcula doza de care aveți nevoie și vă va spune câte plicuri să luați în fiecare zi.

- Doza zilnică uzuală de EXJADE granule la începutul tratamentului pentru pacienți cărora li se administrează transfuzii regulate de sânge este de 14 mg pe kilogram greutate corporală. Medicul vă poate recomanda o doză de început mai mare sau mai mică, în funcție de necesitățile dumneavoastră de tratament.
- Doza zilnică obișnuită de EXJADE granule la începutul tratamentului pentru pacienți cărora nu li se administrează transfuzii regulate de sânge este de 7 mg pe kilogram greutate corporală.
- În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră vă poate modifica mai târziu tratamentul prin creșterea sau scăderea dozei.
- Doza zilnică maximă recomandată de EXJADE granule este:
 - 28 mg pe kilogram greutate corporală pentru pacienți cărora li se administrează transfuzii regulate de sânge,
 - 14 mg pe kilogram greutate corporală pentru pacienți adulți cărora nu li se administrează transfuzii regulate de sânge,
 - 7 mg per kilogram greutate corporală pentru copii și adolescenți cărora nu li se administrează transfuzii regulate de sânge.

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

Când să luați EXJADE

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

Administrarea EXJADE la aceeași oră în fiecare zi vă va ajuta, de asemenea, să țineți minte mai ușor când să administrați medicamentul.

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

Cât timp se administrează EXJADE

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

Dacă aveți întrebări despre cât timp să administrați EXJADE, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult EXJADE decât trebuie

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

Dacă uitați să luați EXJADE

Dacă uitați să luați o doză, luați-o de îndată ce vă amintiți, în aceeași zi. Administrați următoarea doză conform programului de administrare. Nu luați o doză dublă a doua zi pentru a compensa granulele uitate.

Dacă încetați să luați EXJADE

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare până la moderate și dispar, în general, după câteva zile până la câteva săptămâni de tratament.

Unele reacții adverse pot fi grave și necesită asistență medicală imediată.

Aceste reacții adverse sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 utilizator din 100 persoane) sau rare (pot afecta până la 1 utilizator din 1000 persoane).

- Dacă aveți o erupție pe piele severă, dificultăți la respirație și amețeală sau umflarea mai ales a feței și gâtului (semne ale unei reacții alergice severe),
- Dacă prezentați o combinație a oricăroră dintre simptomele următoare: erupții trecătoare pe piele, vi se înroșește pielea, vă apar vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, vi se cojește pielea, aveți febră mare, simptome similare gripei, ganglioni limfatici măriți (semne ale unor reacții severe la nivelul pielii),
- Dacă observați o scădere marcată a eliminării de urină (semn al unei probleme a rinichiului),
- Dacă prezentați o asociere de simptome precum somnolență, durere în regiunea abdominală superioară dreaptă, îngălbenirea sau accentuarea îngălbenirii pielii sau ochilor și urină de culoare închisă (semne ale unor probleme ale ficatului),

- Dacă prezentați dificultăți în a gândi, a vă aminti lucruri sau a rezolva probleme, a fi alert sau conștient sau dacă prezentați somnolență însoțită de o stare de lipsă de energie (semne ale unei concentrații mari de amoniac în sânge, care pot fi asociate cu probleme ale ficatului sau rinichilor și care duc la o modificare a funcției creierului dumneavoastră),
 - Dacă vărsați sânge și/sau aveți scaune de culoare neagră,
 - Dacă prezentați dureri abdominale frecvente, în special după masă sau după ce luați EXJADE,
 - Dacă prezentați arsuri frecvente în capul pieptului,
 - Dacă prezentați pierderea parțială a vederii,
 - Dacă prezentați durere severă în partea superioară a stomacului (pancreatită).
- opriți administrarea acestui medicament și spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Unele reacții adverse pot deveni grave.

Aceste reacții adverse sunt mai puțin frecvente.

- Dacă vederea vi se încetosează sau devine tulbure,
- Dacă vi se reduce auzul,

spuneți medicului dumneavoastră cât mai repede posibil.

Alte reacții adverse

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

- Tulburări ale testelor funcției rinichilor.

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

- Tulburări gastrointestinale precum greață, vărsături, diaree, durere la nivelul abdomenului, balonare, constipație, indigestie
- Erupție trecătoare pe piele
- Durere de cap
- Modificare a rezultatelor testelor funcției ficatului
- Mâncărime
- Modificare a rezultatelor testului urinei (proteine în urină)

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează sever, spuneți medicului dumneavoastră.

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

- Amețeli
- Febră
- Durere în gât
- Umflarea brațelor și picioarelor
- Modificări de culoare a pielii
- Teamă fără motiv
- Tulburări ale somnului
- Oboseală

Dacă oricare din aceste reacții vă afectează sever, spuneți medicului dumneavoastră.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează EXJADE

- Nu lăsați acest medicament la vedere și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe plic și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Nu utilizați dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține EXJADE

Substanța activă este deferasirox.

- Fiecare plic de EXJADE 90 mg granule conține deferasirox 90 mg
- Fiecare plic de EXJADE 180 mg granule conține deferasirox 180 mg
- Fiecare plic de EXJADE 360 mg granule conține deferasirox 360 mg

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

Cum arată EXJADE și conținutul ambalajului

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

Fiecare ambalaj conține 30 plicuri.

Este posibil ca nu toate concentrațiile să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției
Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.