

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EXJADE 125 mg dispergovatelné tablety
EXJADE 250 mg dispergovatelné tablety
EXJADE 500 mg dispergovatelné tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

EXJADE 125 mg dispergovatelné tablety
Jedna dispergovatelná tableta obsahuje deferasiroxum 125 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:
Jedna dispergovatelná tableta obsahuje 136 mg laktosy.

EXJADE 250 mg dispergovatelné tablety
Jedna dispergovatelná tableta obsahuje deferasiroxum 250 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:
Jedna dispergovatelná tableta obsahuje 272 mg laktosy.

EXJADE 500 mg dispergovatelné tablety
Jedna dispergovatelná tableta obsahuje deferasiroxum 500 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:
Jedna dispergovatelná tableta obsahuje 544 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Dispergovatelná tableta

EXJADE 125 mg dispergovatelné tablety
Téměř bílé, kulaté, ploché tablety se zkosenými okraji, s potiskem (NVR na jedné straně a J 125 na straně druhé). Přibližné rozměry tablety jsou 12 mm x 3,6 mm.

EXJADE 250 mg dispergovatelné tablety
Téměř bílé, kulaté, ploché tablety se zkosenými okraji, s potiskem (NVR na jedné straně a J 250 na straně druhé). Přibližné rozměry tablety jsou 15 mm x 4,7 mm.

EXJADE 500 mg dispergovatelné tablety
Téměř bílé, kulaté, ploché tablety se zkosenými okraji, s potiskem (NVR na jedné straně a J 500 na straně druhé). Přibližné rozměry tablety jsou 20 mm x 5,6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

EXJADE je indikován k léčbě chronického přetížení (nadměrné zátěže) organismu železem způsobeného transfuzemi krve (≥ 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy) u pacientů s beta-talasemií major ve věku 6 let a více.

EXJADE je také indikován k léčbě chronického přetížení organismu železem způsobeného transfuzemi krve, kde je léčba deferoxaminem kontraindikována nebo nevhodná u následujících skupin pacientů:

- u pediatrických pacientů s beta-talasemií major s chronickým přetížením železem způsobeným častými transfuzemi krve (≥ 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy) ve věku od 2 do 5 let,
- u dospělých a pediatrických pacientů s beta-talasemií major s chronickým přetížením železem způsobeným málo častými transfuzemi krve (< 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy) ve věku od 2 let,
- u dospělých a pediatrických pacientů s jinými typy anemií ve věku od 2 let.

EXJADE je také indikován k léčbě chronického přetížení organismu železem u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí ve věku od 10 let v případech, kdy je léčba deferoxaminem kontraindikována nebo nevhodná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Zahajovat léčbu a léčit přípravkem EXJADE má lékař se zkušenostmi s léčbou chronického přetížení železem.

Dávkování

Potransfuzní přetížení železem

Doporučuje se léčbu zahájit po transfuzi přibližně 20 jednotek (cca 100 ml/kg) erytrocytární masy (PRBC, packed red blood cells), nebo jestliže bylo klinickým sledováním prokázáno chronické přetížení železem (tj. hladina feritinu v séru $> 1\,000$ mikrogramů/l). Dávky (v mg/kg) musí být vypočteny a zaokrouhleny na nejbližší sílu celé tablety.

Cílem chelatační léčby je odstranění množství železa, které bylo podáno transfuzemi, a snížit existující přetížení železem podle potřeby.

V případě přechodu z lékové formy potahované tablety na dispergovatelné tablety má být dávka ve formě dispergovatelných tablet o 40 % vyšší, než byla dávka užívaných ve formě potahovaných tablet, zaokrouhleno na počet celých tablet.

Odpovídající dávky pro obě lékové formy jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka 1 Doporučené dávkování pro potransfuzní přetížení železem

	Potahované tablety	Dispergovatelné tablety	Transfuze	Hladina feritinu
Úvodní dávka	14 mg/kg/den	20 mg/kg/den	20 jednotek (cca 100 ml/kg) PRBC	nebo >1000 µg/l
Alternativní úvodní dávky	21 mg/kg/den	30 mg/kg/den	>14 ml/kg/ měsíc PRBC (cca >4 jednotky/ měsíc u dospělého)	
	7 mg/kg/den	10 mg/kg/den	<7 ml/kg/ měsíc PRBC (cca <2 jednotky/ měsíc u dospělého)	
Pacienti, u kterých byla zátěž železem úspěšně léčena deferoxamine m	Třetina dávky deferoxaminu	Polovina dávky deferoxaminu		
Sledování				Měsíčně
Cílové rozmezí				500-1000 µg/l
Úprava dávky (každých 3-6 měsíců)	Zvýšení 3,5 - 7 mg/kg/den 5-10 mg/kg/den až 28 mg/kg/den až 40 mg/kg/den			>2500 µg/l
	Snížení 3,5 - 7 mg/kg/den 5-10 mg/kg/den U pacientů U pacientů léčených dávkami léčených dávkami >21 mg/kg/den >30 mg/kg/den - Po dosažení požadované hodnoty			<2500 µg/l
Maximální dávka	28 mg/kg/den	40 mg/kg/den		500- 1000 µg/l
Zvážit přerušeni				<500 µg/l

Úvodní dávka

Doporučovaná úvodní denní dávka přípravku EXJADE dispergovatelné tablety je 20 mg/kg tělesné hmotnosti.

O úvodní denní dávce 30 mg/kg je možné uvažovat u pacientů, u kterých je nutno snížit zvýšenou hladinu železa v organismu a kteří dostávají více než 14 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (přibližně > 4 jednotky/měsíc pro dospělé).

O úvodní denní dávce 10 mg/kg je možné uvažovat u pacientů, u kterých není nutno snížit zvýšenou hladinu železa v organismu a kteří dostávají méně než 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (přibližně < 2 jednotky/měsíc pro dospělé). Odpověď pacienta musí být monitorována a není-li dosaženo dostatečného účinku, je nutné zvážit zvýšení dávky (viz bod 5.1).

U pacientů, u kterých byla zátěž železem již úspěšně léčena deferoxaminem, může být za úvodní dávku přípravku EXJADE dispergovatelné tablety považována numerická polovina dávky deferoxaminu (např. pacient, kterému je podáváno 40 mg/kg/den deferoxaminu po dobu 5 dnů v týdnu (nebo ekvivalent), má být převeden na úvodní denní dávku 20 mg/kg/den přípravku EXJADE dispergovatelné tablety). Je-li výsledkem dávka menší než 20 mg/kg tělesné hmotnosti, je nutno pacientovu odpověď sledovat a není-li dosaženo dostatečného účinku, je nutno zvážit zvýšení dávky (viz bod 5.1).

Úprava dávky

Doporučuje se monitorovat hladinu feritinu v séru každý měsíc a dávku přípravku EXJADE upravit, pokud je to nutné, každý 3. až 6. měsíc podle trendu změn hodnot hladin sérového feritinu. Úpravy dávky mají být prováděny postupně o 5 až 10 mg/kg podle individuální odpovědi pacienta a léčebného cíle (udržení nebo snížení zátěže železem). U pacientů, kteří nejsou dostatečně léčeni dávkami 30 mg/kg (např. hladiny sérového feritinu přetrvávají nad hodnotou 2 500 µg/l a nevykazují klesající trend během léčby), mohou být zvažovány dávky do 40 mg/kg. Dostupnost dlouhodobých údajů o účinnosti a bezpečnosti přípravku EXJADE dispergovatelné tablety použitého v dávkách nad 30 mg/kg je v současné době omezená (264 pacientů bylo sledováno v průměru 1 rok po zvýšení dávkování). Pokud je dosaženo pouze nevýznamných výsledků léčby hemosiderózy při dávkách do 30 mg/kg, další zvyšování (až do maxima 40 mg/kg) nemusí přinést uspokojivý výsledek a mají být zvažovány alternativní způsoby léčby. Pokud není dosaženo uspokojivé léčby při dávkách nad 30 mg/kg, nemá léčba s tímto dávkováním pokračovat a mají být zvažovány alternativní způsoby léčby, pokud je to možné. Dávky vyšší než 40 mg/kg se nedoporučují pro omezené zkušenosti s takovým dávkováním.

U pacientů léčených dávkami vyššími než 30 mg/kg má být zváženo postupné snižování dávky o 5 až 10 mg/kg v okamžiku dosažení kontroly (např. hladiny sérového feritinu stabilně pod 2 500 µg/l a vykazující v průběhu času klesající trend). U pacientů, jejichž hladina sérového feritinu dosáhla požadované hodnoty (obvykle mezi 500 a 1 000 µg/l), má být zvažováno postupné snižování dávky o 5 až 10 mg/kg tak, aby se hladiny sérového feritinu udržely v daném rozmezí. Jestliže hladina sérového feritinu soustavně klesá pod 500 µg/l, je nutno uvažovat o přerušení léčby (viz bod 4.4).

Syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí

Chelatační léčba má být zahájena při známkách přetížení organismu železem (koncentrace železa v játrech LIC $\geq$ 5 mg Fe/g suché hmotnosti [dw] nebo stálá koncentrace sérového feritinu > 800 µg/l). LIC je preferovaná metoda stanovení přetížení železem a má být použita, kdykoli je to možné. U všech pacientů se má během chelatační léčby dbát zvýšené opatrnosti, aby se minimalizovalo riziko nadměrné chelatace.

V případě přechodu z lékové formy potahované tablety na dispergovatelné tablety, dávka ve formě dispergovatelných tablet má být o 40% vyšší, než byla dávka užívaných ve formě potahovaných tablet, zaokrouhleno na počet celých tablet.

Odpovídající dávky pro obě lékové formy jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka 2 Doporučené dávkování pro syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí

	Potahované tablety	Dispergovatelné tablety	Koncentrace železa v játrech (LIC)*		Hladina ferritinu v séru
Úvodní dávka	7 mg/kg/den	10 mg/kg/den	≥ 5 mg Fe/g dw	nebo	$>800 \mu\text{g/l}$
Sledování					Měsíčně
Úprava dávky (každých 3-6 měsíců)	Zvýšení 3,5 - 7 mg/kg/den	5-10 mg/kg/den	≥ 7 mg Fe/g dw	nebo	$>2000 \mu\text{g/l}$
	Snížení 3,5 - 7 mg/kg/den	5-10 mg/kg/den	< 7 mg Fe/g dw	nebo	$\leq 2000 \mu\text{g/l}$
Maximální dávka	14 mg/kg/den	20 mg/kg/den			
	7 mg/kg/den	10 mg/kg/den			
	Pro dospělé Pro pediatrické pacienty		nehodnoceno	a	$\leq 2000 \mu\text{g/l}$
Přerušeni			< 3 mg Fe/g dw	nebo	$< 300 \mu\text{g/l}$
Obnova léčby			Není doporučeno		

*LIC je preferovaná metoda stanovení přetížení železem

Úvodní dávka

Doporučená úvodní denní dávka přípravku EXJADE dispergovatelné tablety je u pacientů se syndromy talasemie nezávislých na podávání krevních transfuzí 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

Úprava dávky

Doporučuje se monitorovat hladinu ferritinu v séru každý měsíc. V případě pacientů s $\text{LIC} \geq 7$ mg Fe/g dw nebo se stálou koncentrací sérového ferritinu $> 2000 \mu\text{g/l}$ bez klesajícího trendu v průběhu času a pokud pacient dobře toleruje léčivý přípravek, má se každý 3. až 6. měsíc léčby zvážit navýšení dávky o 5 až 10 mg/kg. Dávky vyšší než 20 mg/kg se nedoporučují vzhledem k omezeným zkušenostem s takovým dávkováním u pacientů se syndromy talasemie nezávislými na podávání krevních transfuzí.

U pacientů bez stanovené LIC a s hladinou sérového ferritinu $\leq 2000 \mu\text{g/l}$ by dávka neměla překročit 10 mg/kg.

U pacientů s navýšením dávky nad >10 mg/kg je doporučeno snížení dávky na 10 mg/kg nebo méně při $\text{LIC} < 7$ mg Fe/g dw nebo sérovém ferritinu $\leq 2000 \mu\text{g/l}$.

Ukončení léčby

Jakmile byla dosažena přijatelná hladina železa v organismu ($\text{LIC} < 3$ mg Fe/g dw nebo hladina sérového ferritinu $< 300 \mu\text{g/l}$), má být léčba ukončena. O znovuzahájení léčby u pacientů, u nichž došlo k opětovné akumulaci železa po dosažení přijatelné hladiny železa, nejsou dostupná žádná data, a proto se znovuzahájení léčby nedoporučuje.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let věku)

Doporučené dávkování pro starší pacienty je stejné jako dávkování uvedené výše. V klinických studiích byla u starších pacientů zaznamenána vyšší četnost nežádoucích účinků než u pacientů mladších (především průjmu), u těchto pacientů mají být pozorně sledovány nežádoucí účinky, které mohou vyžadovat úpravu dávkování.

Pediatrická populace

Potransfuzní přetížení železem:

Doporučené dávkování pro dětské pacienty ve věku od 2 do 17 let s přetížením železem způsobeným transfuzemi je stejné jako pro dospělé. Při výpočtu dávky je nutné vzít v úvahu změnu tělesné hmotnosti dětských pacientů během růstu.

U dětí s přetížením železem způsobeným transfuzemi mezi 2 a 5 lety věku je expozice nižší než u dospělých (viz bod 5.2). Tato věková skupina může tedy vyžadovat vyšší dávkování, než je nutné u dospělých. Počáteční dávka však musí být stejná jako u dospělých s následnou individuální titrací.

Talasemie nezávislá na podávání krevních transfuzí:

U pediatrických pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí nemá dávka překročit 10 mg/kg. U těchto pacientů je nezbytné pečlivé sledování LIC a sérového feritinu, aby se zamezilo nadměrné chelataci: jako doplnění měsíčního vyhodnocení sérového feritinu má být u těchto pacientů s hladinou sérového feritinu ≤ 800 mikrogramů/l hodnocena LIC každé tři měsíce.

Děti od narození do 23 měsíců věku:

Bezpečnost a účinnost přípravku EXJADE u dětí od narození do 23 měsíců věku nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Pacienti sporuchou funkce ledvin

EXJADE nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin, a je proto kontraindikován u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min (viz body 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

EXJADE se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C).

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) má být dávka výrazně snížena s následným postupným zvyšováním do výše 50 % (viz body 4.4 a 5.2), přípravek EXJADE musí být u těchto pacientů používán opatrně. Jaterní funkce všech pacientů musejí být monitorovány před léčbou, každé 2 týdny během prvního měsíce léčby a potom každý měsíc (viz bod 4.4).

Způsob podání

Pro perorální podání.

Přípravek EXJADE dispergovatelné tablety musí být užíván jednou denně nalačno, nejméně 30 minut před jídlem, nejlépe každý den ve stejnou dobu (viz body 4.5 a 5.2).

Dispergovatelné tablety se mají rozpustit mícháním ve sklenici vody nebo pomerančového nebo jablečného džusu (100 až 200 ml), dokud se nevytvoří jemná suspenze. Po vypití suspenze musí být jakýkoli zbytek znovu rozpuštěn v malém množství vody nebo džusu a vypit. Tablety se nesmějí kousat ani polykat celé (viz také bod 6.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kombinace s jinými terapeutickými chelátory železa, protože bezpečnost takových kombinací nebyla stanovena (viz bod 4.5).

Pacienti s clearance kreatininu < 60 ml/min.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Funkce ledvin

Deferasirox byl studován pouze u pacientů s výchozí hodnotou sérového kreatininu odpovídající normálnímu rozmezí v daném věku.

V klinických studiích se zvýšení sérového kreatininu o $> 33\%$ při ≥ 2 po sobě jdoucích měřeních, někdy nad horní hranici normálního rozmezí, vyskytlo asi u 36% pacientů. Toto zvýšení bylo závislé na dávce. Asi u dvou třetin pacientů se zvýšeným sérovým kreatininem se hladiny vrátily pod úroveň 33% bez úpravy dávkování. U zbývajících třetin pacientů zvýšení sérového kreatininu nereagovalo vždy na snížení dávky nebo na ukončení léčby. V některých případech byla po snížení dávky pozorována pouze stabilizace hodnot sérového kreatininu. Po uvedení deferasiroxu na trh byly hlášeny případy akutního selhání ledvin (viz bod 4.8). V některých případech po uvedení přípravku na trh vedlo zhoršení funkce ledvin k jejich selhání, které vyžadovalo přechodnou nebo trvalou potřebu dialýzy.

Důvody zvýšení sérového kreatininu nebyly objasněny. Zvláštní pozornost je tedy nutno věnovat monitorování sérového kreatininu u pacientů, kterým je souběžně podáván léčivý přípravek snižující funkci ledvin, a u pacientů léčených vysokými dávkami deferasiroxu a/nebo u málo častých transfuzí krve (< 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy nebo < 2 jednotky/měsíc u dospělého). I když v klinických studiích nebylo po zvýšení dávek přípravku EXJADE dispergovatelné tablety nad 30 mg/kg pozorováno zvýšení počtu nežádoucích účinků týkajících se ledvin, zvýšené riziko nežádoucích účinků týkajících se ledvin při dávkách přípravku EXJADE dispergovatelné tablety nad 30 mg/kg nelze vyloučit.

Stanovení sérového kreatininu se doporučuje provést před započatím léčby dvakrát. **Sérový kreatinin, clearance kreatininu** (stanovená Cockcroft-Gaultovou nebo MDRD metodou u dospělých a Schwartzovou metodou u dětí) a/nebo plazmatické hladiny cystatinu C **je nutno monitorovat před léčbou, každý týden v prvním měsíci po zahájení léčby nebo po změně dávky přípravku EXJADE (včetně změny lékové formy) a poté jednou měsíčně.** U pacientů s existující poruchou funkce ledvin a pacientů, kteří užívají léčivé přípravky snižující funkci ledvin, může být vyšší riziko komplikací. U pacientů, u kterých se vyvine průjem nebo zvracení, je nezbytné zajistit dostatečnou hydrataci.

V postmarketingovém období byly hlášeny případy metabolické acidózy, které se objevovaly během léčby deferasiroxem. Většina těchto pacientů měla poruchu funkce ledvin, renální tubulopatii (Fanconiho syndrom), průjem nebo stavy, kdy je známou komplikací acidobazická nerovnováha. Pokud je to klinicky indikováno, má být u těchto populací sledována acidobazická rovnováha. U pacientů s metabolickou acidózou má být zvažováno přerušení léčby přípravkem EXJADE.

Tabulka 3 Úprava dávky a přerušení léčby pro renální sledování

	Sérový kreatinin		Clearance kreatininu
Před začátkem léčby	Dvakrát (2x)	a	Jednou (1x)
Kontraindikováno			<60 ml/min
Sledování			
- První měsíc po zahájení léčby nebo po úpravě dávky (včetně změny lékové formy)	Týdně	a	Týdně
- Potom	Měsíčně	a	Měsíčně
Snížení denní dávky o 10 mg/kg/den (dispergovatelné tablety), <i>jsou-li dodrženy následující renální parametry při dvou po sobě jdoucích návštěvách a není ničím jiným ovlivněno</i>			
Dospělí pacienti	>33% nad průměrnou hodnotou před léčbou	a	Snížení <LLN* (<90 ml/min)
Pediatrickí pacienti	> věkově odpovídající ULN**	a/nebo	Snížení <LLN* (<90 ml/min)
Po úpravě dávky, přerušení léčby, jestliže			
Dospělí a pediatrickí pacienti	Zůstává >33 % nad průměrnou hodnotou před léčbou	a/nebo	Snížení <LLN* (<90 ml/min)
*LLN: spodní limit normálního rozmezí			

Nová léčba může být zahájena v závislosti na individuálním klinickém obrazu.

Snížení dávky nebo ukončení léčby je možno zvážit při výskytu abnormálních hodnot indikátorů ledvinných tubulárních funkcí a/nebo jeli to klinicky indikováno:

- proteinurie (stanovení je nutno provádět před léčbou a pak vždy měsíčně)
- glykosurie u nediabetiků a snížená hladina draslíku, fosfátů, hořčíku nebo urátů v séru, nebo fosfaturie a proteinurie v moči (monitorovat podle potřeby).

Renální tubulopatie byla hlášena především u dětí a dospívajících s beta-talasemií léčených přípravkem EXJADE.

Pacienty je nutno předat do péče urologovi a případně zvážit další specializovaná vyšetření (např. biopsii ledvin) pokud při snížení dávky nebo vysazení:

- zůstává sérový kreatinin významně zvýšen a
- existují-li persistující abnormality jiných markerů renálních funkcí (např. proteinurie, Fanconiho syndrom).

Funkce jater

U pacientů léčených deferasiroxem bylo pozorováno zvýšení hodnot jaterních testů. U pacientů léčených deferasiroxem byly po jeho uvedení na trh hlášeny případy selhání jater, z nichž některé byly fatální. Většina hlášení jaterního selhání zahrnovala pacienty se závažnými onemocněními, včetně již dříve existující jaterní cirhózy. Úloha deferasiroxu, jako přispívajícího nebo zhoršujícího faktoru, však nemůže být vyloučena (viz bod 4.8).

Kontrolní vyšetření sérových aminotransferáz, bilirubinu a alkalické fosfatázy se doporučuje provést před zahájením léčby, pak každé 2 týdny během prvního měsíce léčby a dále pak jednou za měsíc. Jestliže zvýšená hladina aminotransferáz v séru přetrvává, dále se zvyšuje a nejsou známy žádné jiné příčiny tohoto zvýšení, léčba přípravkem EXJADE má být přerušena. Jakmile je příčina abnormálních hodnot jaterních funkčních testů objasněna a hladiny se vrátí k normálním hodnotám, je možné uvažovat o opatrném opětovném zahájení léčby nižší dávkou s následným postupným zvyšováním dávky.

Nedoporučuje se podávat EXJADE pacientům s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) (viz bod 5.2).

Tabulka 4 Přehled doporučení pro sledování bezpečnosti

Test	Četnost
Sérový kreatinin	Dvakrát před léčbou. Jednou týdně během prvního měsíce léčby nebo po úpravě dávky (včetně změny lékové formy). Poté jednou měsíčně.
Clearance kreatininu a/nebo cystatin C v plazmě	Před léčbou. Jednou týdně během prvního měsíce léčby nebo po úpravě dávky (včetně změny lékové formy). Poté jednou měsíčně.
Proteinurie	Před léčbou. Poté jednou měsíčně.
Další ukazatele funkce tubulů ledvin (jako je glykosurie u nediabetických pacientů a nízké hladiny draslíku, fosfátů, hořčíku nebo urátu v krevním séru, fosfaturie, aminoacidurie)	Podle potřeby.
Sérové transaminázy, bilirubin, alkalická fosfatáza	Před léčbou. Každé 2 měsíce během prvního měsíce léčby. Poté jednou měsíčně.
Vyšetření sluchu a zraku	Před léčbou. Poté jednou ročně.
Tělesná hmotnost, výška a pohlavní vývoj	Před léčbou. Jednou ročně u pediatrických pacientů.

U pacientů s krátkou očekávanou délkou života (například s vysoce rizikovými myelodysplastickými syndromy), zejména pokud souběžná onemocnění zvyšují riziko nežádoucích účinků, může být prospěch z léčby přípravkem EXJADE omezen a může být nižší než riziko. Z těchto důvodů není léčba přípravkem EXJADE u těchto pacientů doporučena.

U starších pacientů má být kvůli vyšší četnosti nežádoucích účinků (především průjmu) dbáno opatrnosti.

Data o dětech s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí jsou velmi omezená (viz bod 5.1). Proto musí být léčba přípravkem EXJADE pečlivě sledována, aby bylo možné zjistit nežádoucí účinky a sledovat zátěž železem u pediatrické populace. Před zahájením léčby přípravkem EXJADE u silně železem přetížených dětí s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí si má být lékař vědom skutečnosti, že důsledky dlouhodobé expozice u těchto pacientů nejsou v současné době známy.

Gastrointestinální onemocnění

U pacientů, kteří užívali deferasirox, včetně dětí a dospívajících, byly hlášeny ulcerace a krvácení z horní části gastrointestinálního traktu. U některých pacientů byly pozorovány mnohočetné ulcerace (viz bod 4.8). Byla zaznamenána hlášení tvorby ulcerací komplikovaných perforací gastrointestinálního traktu (GIT). Také byla zaznamenána hlášení fatální gastrointestinální hemoragie, především u starších pacientů s hematologickými malignitami a/nebo nízkými počty trombocytů. Lékaři i pacienti mají během léčby přípravkem EXJADE zůstat ostražití k výskytu známek a příznaků gastrointestinálního vředu a krvácení z gastrointestinálního traktu a v případě podezření na závažný gastrointestinální nežádoucí účinek neprodleně zahájit další vyšetření a léčbu. Je třeba věnovat pozornost pacientům, kteří užívají EXJADE v kombinaci s látkami se známým ulcerogenním potenciálem, jako jsou nesteroidní antirevmatika (NSA), kortikosteroidy nebo perorální bisfosfonáty, pacientům užívajícím antikoagulanty a pacientům s počtem trombocytů pod $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (viz bod 4.5).

Kožní onemocnění

Během léčby přípravkem EXJADE se může objevit kožní vyrážka. Vyrážka většinou vymizí spontánně. Je-li nutné léčbu přerušit, může být po vymizení vyrážky léčba obnovena nižší dávkou s následným postupným zvyšováním. V závažných případech může být obnovení léčby prováděno s kombinací krátkodobého perorálního podávání kortikosteroidů. Byly hlášeny těžké, život ohrožující nebo fatální nežádoucí kožní reakce (SCARs) zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) a lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Při podezření na těžkou nežádoucí kožní reakci musí být podávání přípravku EXJADE okamžitě ukončeno a nesmí být znovu zahájeno. Při předepisování tohoto léku mají být pacienti upozorněni na možné známky a příznaky závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni.

Hypersenzitivní reakce

U pacientů léčených deferasiroxem byly hlášeny případy závažných hypersenzitivních reakcí (jako anafylaxe a angioedém), u většiny případů se reakce vyskytla během prvního měsíce léčby (viz bod 4.8). Objeví-li se takové reakce, je nutné ukončit podávání přípravku EXJADE a zavést přiměřenou léčbu. U pacientů, u nichž se objevila hypersenzitivní reakce, nesmí být léčba deferasiroxem znovu zahájena vzhledem k riziku anafylaktického šoku (viz bod 4.3).

Zrak a sluch

Byly hlášeny poruchy sluchu (zhoršení sluchu) a zraku (zákal čočky) (viz bod 4.8). Před zahájením léčby se doporučuje vyšetření sluchu a zraku (včetně očního pozadí) a potom v pravidelných intervalech (každých 12 měsíců). Při zaznamenání poruch během léčby je nutné uvažovat o snížení dávky nebo přerušení léčby.

Poruchy krve

V období po uvedení na trh byly hlášeny případy leukopenie, trombocytopenie nebo pancytopenie (popřípadě zhoršení stavu cytopenií) a zhoršení stavu anemie u pacientů léčených deferasiroxem. Většina z těchto pacientů měla již dříve hematologické poruchy, které jsou často spojené s poškozením kostní dřeně. Nicméně přispívající nebo přitěžující vliv nelze vyloučit. Přerušování léčby má být zváženo u pacientů, u nichž se vyvinula neobjasněná cytopenie.

Další pokyny

Hladinu sérového feritinu se doporučuje vyšetřovat každý měsíc, aby se stanovila odpověď pacienta na léčbu (viz bod 4.2). Pokud hladina sérového feritinu soustavně klesá pod 500 µg/l (u potransfuzního přetížení železem) nebo pod 300 µg/l (u syndromů talasemie nezávislých na podávání krevních transfuzí), je nutno uvažovat o přerušení léčby.

Výsledky testů sérového kreatininu, sérového feritinu a sérových aminotransferáz je nutno zaznamenávat a pravidelně vyhodnocovat z hlediska vývoje.

Ve dvou klinických studiích u dětských pacientů léčených deferasiroxem déle než 5 let nebylo zjištěno ovlivnění růstu a pohlavního vývoje (viz bod 4.8). Avšak, jako obecné preventivní opatření při léčbě dětských pacientů s nadměrnou zátěží železem způsobenou transfuzemi, musí být u dětských pacientů sledována tělesná hmotnost, výška a sexuální vývoj, a to před léčbou a pak v pravidelných intervalech (každých 12 měsíců).

Srdeční poruchy jsou známou komplikací těžkého přetížení železem. Při dlouhodobé léčbě přípravkem EXJADE je nutno u pacientů s těžkým přetížením železem monitorovat funkce srdce.

Obsah laktosy

Dispergovatelné tablety obsahují laktosu.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bezpečnost deferasiroxu v kombinaci s jinými chelátory železa nebyla stanovena. Z tohoto důvodu se nesmí kombinovat s jinou léčbou chelátory železa (viz bod 4.3).

Interakce s potravou

Biologická dostupnost deferasiroxu byla variabilně zvýšena, pokud byl užíván spolu s potravou. Z tohoto důvodu musí být přípravek EXJADE dispergovatelné tablety užíván nalačno, nejméně 30 minut před jídlem a přednostně vždy ve stejnou denní dobu (viz body 4.2 a 5.2).

Látky snižující expozici přípravku EXJADE

Metabolismus deferasiroxu je závislý na UGT enzymech. Ve studii se zdravými dobrovolníky současné používání deferasiroxu (jednorázová dávka 30 mg/kg, dispergovatelné tablety) a silného induktoru UGT, rifampicinu (opakovaná dávka 600 mg/den), mělo za následek pokles expozice deferasiroxu o 44 % (90% CI: 37 %-51 %). Proto by současné podávání přípravku EXJADE se silnými induktory UGT (jako je rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, ritonavir) mohlo vést ke snížení účinnosti přípravku EXJADE. Během kombinace a po kombinaci je nutno monitorovat pacientovu hladinu sérového feritinu a případně upravit dávku přípravku EXJADE.

V mechanistické studii k určení stupně enterohepatální recyklace kolestyramin významně snižoval expozici deferasiroxu (viz bod 5.2).

Interakce s midazolamem a jinými látkami metabolizovanými enzymem CYP3A4

Ve studii se zdravými dobrovolníky vedlo současné podávání deferasiroxi dispergovatelné tablety a midazolamu (substrátu CYP3A4) ke snížení expozice midazolamu o 17 % (90% CI: 8 %-26 %). V běžném klinickém prostředí může být tento účinek ještě výraznější. Vzhledem k možnému snížení účinnosti musí být uplatněna zvýšená opatrnost při současném podávání deferasiroxi v kombinaci s látkami metabolizovanými enzymem CYP3A4 (např. cyklosporin, simvastatin, hormonální antikoncepční přípravky, bepridil, ergotamin).

Interakce s repaglinidem a jinými látkami metabolizovanými enzymem CYP2C8

Ve studii se zdravými dobrovolníky současné podávání deferasiroxi jako středně silného inhibitoru CYP2C8 (30 mg/kg denně, dispergovatelné tablety), a repaglinidu, substrátu CYP2C8, podaného v jediné dávce 0,5 mg, zvýšilo hodnoty AUC repaglinidu asi 2,3krát (90% CI [2,03-2,63]) a C_{max} repaglinidu 1,6krát (90% CI [1,42-1,84]). Vzhledem k tomu, že pro repaglinid v dávkách vyšších než 0,5 mg nebyly stanoveny interakce, má být současné podávání deferasiroxi s repaglinidem vyloučeno. Pokud je kombinace nezbytná, má být prováděn pečlivý klinický monitoring a monitoring glykemie (viz bod 4.4). Nelze vyloučit interakci deferasiroxi a jiných substrátů CYP2C8 jako paklitaxelu.

Interakce s theofylinem a jinými látkami metabolizovanými enzymem CYP1A2

Ve studii se zdravými dobrovolníky vyústilo současné podávání deferasiroxi jako CYP1A2 inhibitoru (opakovaná dávka 30 mg/kg/den, dispergovatelné tablety) a substrátu CYP1A2 theofylinu (jednotlivá dávka 120 mg) ve zvýšení AUC theofylinu o 84 % (90% CI: 73 % až 95 %). C_{max} jednotlivé dávky nebyla ovlivněna, ale zvýšení C_{max} theofylinu se očekává u chronického dávkování. Proto není současné užívání deferasiroxi a theofylinu doporučeno. Při současném podávání deferasiroxi a theofylinu je doporučeno sledovat koncentraci theofylinu a má se zvážit snížení dávky theofylinu. Nelze vyloučit interakci mezi deferasiroxi a dalšími substráty CYP1A2. Pro látky, které jsou převážně metabolizovány CYP1A2 a které mají úzký terapeutický index (např. klozapin, tizanidin) platí stejná doporučení jako pro theofylin.

Další informace

Souběžné podávání deferasiroxi a antacid obsahujících hliník nebylo formálně studováno. Ačkoli má deferasirox nižší afinitu k hliníku ve srovnání s železem, není doporučeno užívat tablety deferasiroxi s antacidami obsahujícími hliník.

Souběžné podávání deferasiroxi s látkami se známým ulcerogenním potenciálem, jako jsou NSA (včetně kyseliny salicylové ve vysokých dávkách), kortikosteroidy nebo perorální bisfosfonáty, může zvýšit riziko gastrointestinální toxicity (viz bod 4.4). Současné podávání deferasiroxi s antikoagulancii také může zvýšit riziko gastrointestinálního krvácení. Pokud je deferasirox kombinován s těmito látkami, je vyžadováno pečlivé klinické sledování.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání deferasiroxi během těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly určitou reprodukční toxicitu v dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Proto se preventivně doporučuje nepodávat přípravek EXJADE v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Přípravek EXJADE může snížit účinnost hormonální antikoncepce (viz bod 4.5). Ženám ve fertilním věku se doporučuje při užívání přípravku EXJADE používat i další nehormonální typ antikoncepce.

Kojení

Ve studiích na zvířatech bylo zjištěno, že deferasirox je rychle a ve značném rozsahu vylučován do mateřského mléka. Účinek na mláďata nebyl zjištěn. Není známo, zda je deferasirox vylučován do lidského mateřského mléka. V průběhu podávání přípravku EXJADE se kojení nedoporučuje.

Fertilita

Údaje o fertilitě u lidí nejsou známy. U zvířat nebyly nalezeny nežádoucí účinky na samčí nebo samičí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek EXJADE má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, u kterých se vyskytly závratě jako vzácný nežádoucí účinek, musí zvýšit opatrnost při řízení nebo obsluze strojů (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky během chronické léčby deferasiroxem dispergovatelné tablety byly u dospělých a dětí gastrointestinální poruchy (především nauzea, zvracení, průjem nebo bolesti břicha) a kožní vyrážka. Průjem je hlášen častěji u dětských pacientů ve věku od 2 do 5 let a u starších pacientů. Tyto nežádoucí účinky jsou závislé na dávce, jsou převážně mírné až středně závažné, obvykle přechodného charakteru a většinou vymizí při pokračování léčby.

V klinických studiích se u cca 36 % pacientů vyskytlo v závislosti na dávce zvýšení sérového kreatininu, nicméně ve většině případů se hladina pohybovala v normálním rozmezí. Během prvního roku léčby bylo pozorováno snížení clearance kreatininu u pediatrických i u dospělých pacientů s beta talasemií a potransfuzním přetížením železem, dle záznamů hodnoty v následujících letech léčby již dále neklesaly. Bylo hlášeno zvýšení jaterních transamináz. Je doporučeno bezpečnostní sledování změn parametrů jaterních a ledvinových funkcí. Poruchy sluchu (zhoršení sluchu) a zraku (zákal oční čočky) nejsou obvyklé, nicméně pravidelné roční prohlídky jsou doporučeny (viz bod 4.4).

Při užívání přípravku EXJADE byly hlášeny závažné nežádoucí kožní reakce (SCARs) zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) a lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou seřazeny níže s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo:	Pancytopenie ¹ , trombocytopenie ¹ , zhoršení anemie ¹ , neutropenie ¹
Poruchy imunitního systému	
Není známo:	Hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktických reakcí a angioedému) ¹
Poruchy metabolismu a výživy	
Není známo:	Metabolická acidóza ¹
Psychiatrické poruchy	
Méně časté:	Úzkost, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesti hlavy
Méně časté:	Závratě
Poruchy oka	
Méně časté:	Katarakta, makulopatie
Vzácné:	Zánět zrakového nervu
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté:	Hluchota
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté:	Bolest hrtnu
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Průjem, zácpa, zvracení, nauzea, bolest břicha, abdominální distenze, dyspepsie
Méně časté:	Gastrointestinální krvácení, žaludeční vřed (včetně mnohočetných vředů), duodenální vřed, gastritida
Vzácné:	Ezofagitida
Není známo:	Perforace GIT ¹ , akutní pankreatitida ¹
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté:	Zvýšená hladina aminotransferáz
Méně časté:	Hepatitida, cholelitiáza
Není známo:	Selhání jater ¹
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté:	Vyrážka, svědění
Méně časté:	Poruchy pigmentace
Vzácné:	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Není známo:	Stevens-Johnsonův syndrom ¹ , hypersenzitivní vaskulitida ¹ , kopřivka ¹ , erythema multiforme ¹ , alopecie ¹ , toxická epidermální nekrolýza (TEN) ¹
Poruchy ledvin a močových cest	
Velmi časté:	Zvýšená hladina kreatininu v krvi
Časté:	Proteinurie
Méně časté:	Renální tubulární onemocnění (získaný Fanconiho syndrom), glykosurie
Není známo:	Akutní selhání ledvin ¹ , tubulointersticiální nefritida ¹ , nefrolitiáza ¹ , renální tubulární nekróza ¹
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté:	Horečka, otoky, únava

¹ Nežádoucí účinky hlášené z postmarketingové zkušenosti. Tyto účinky jsou odvozeny ze spontánních hlášení, pro které není vždy možné zodpovědně stanovit frekvenci nebo příčinnou souvislost s léčivým přípravkem.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Žlučové kameny a s nimi spojené žlučnickové obtíže byly hlášeny u 2 % pacientů. Zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz bylo hlášeno jako nežádoucí účinek léku u 2 % pacientů. Zvýšení aminotransferáz vyšší než 10násobek horní hranice normálních hodnot naznačující hepatitidu bylo méně časté (0,3 %). Po uvedení deferasiroxu dispergovatelné tablety na trh bylo, zejména u pacientů s již dříve existující cirhózou jater, hlášeno jaterní selhání, z nichž některé bylo fatální (viz bod 4.4). V postmarketingovém období byly hlášeny případy metabolické acidózy. Většina těchto pacientů měla poruchu funkce ledvin, renální tubulopatii (Fanconiho syndrom), průjem nebo stavy, kdy je známou komplikací acidobazická nerovnováha (viz bod 4.4). Bez zjevných biliárních předpokladů se objevily případy závažné akutní pankreatitidy. Obdobně jako při léčbě jinými chelatačními přípravky, byla u pacientů léčených deferasiroxem zřídka pozorována porucha slyšení tónů o vysoké frekvenci a časná katarakty (viz bod 4.4).

Clearance kreatininu u potransfuzního přetížení železem

V retrospektivní metaanalýze 2102 dospělých a pediatrických pacientů s beta-talasemií a potransfuzním přetížením železem léčených deferasiroxem (dispergovatelné tablety) ve dvou randomizovaných klinických studiích a čtyřech otevřených studiích až po dobu pěti let, byl pozorován během prvního roku léčby průměrný pokles clearance kreatininu u dospělých pacientů 13,2 % (95% CI: -14,4 % až -12,1 %; n=935) a u pediatrických pacientů 9,9 % (95% CI: -11,1 % až -8,6 %; n=1142). V podskupině pacientů (n=250 až po dobu pěti let) nebyl pozorován další pokles průměrných hodnot clearance kreatininu.

Klinická studie u pacientů se syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí

V 1leté studii u pacientů se syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí a s přetížením železem (dispergovatelné tablety v dávce 10 mg/kg/den) patří mezi nejčastější nežádoucí účinky spojené se studijní medikací hlášené pacienty průjem (9,1 %), vyrážka (9,1 %) a nauzea (7,3 %). Abnormální hladiny sérového kreatininu byly hlášené u 5,5 % pacientů a clearance kreatininu u 1,8 % pacientů. Více jak dvojnásobné zvýšení hladin jaterních aminotransferáz oproti výchozímu stavu a jejich 5násobné převýšení horního limitu fyziologické hodnoty bylo hlášeno u 1,8 % pacientů.

Pediatrická populace

Ve dvou klinických studiích u dětských pacientů léčených deferasiroxem déle než 5 let nebylo zjištěno ovlivnění růstu a pohlavního vývoje (viz bod 4.4).

U pediatrických pacientů ve věku od 2 do 5 let je průjem hlášený častěji než u starších pacientů.

Renální tubulopatie byla hlášena především u dětí a dospívajících s beta-talasemií léčených deferasiroxem. Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno velké množství případů metabolické acidózy, která se vyskytla u dětí v souvislosti s Fanconiho syndromem.

Zejména u dětí a u dospívajících byla hlášena akutní pankreatitida.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy předávkování (2-3násobek předepsané dávky po několik týdnů). Jeden případ vyústil v subklinickou hepatitidu, která ustoupila po přerušení podávání. Jednorázové dávky 80 mg/kg deferasiroxu (dispergovatelné tablety) u nadměrné zátěže železem pacientů s talasemií byly příčinou mírné nauzey a průjmu.

Akutní projevy předávkování mohou zahrnovat nauzeu, zvracení, bolesti hlavy a průjem. Léčba předávkování může spočívat ve vyvolání zvracení nebo ve výplachu žaludku a v symptomatické léčbě.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky tvořící cheláty s železem, ATC kód: V03AC03

Mechanismus účinku

Deferasirox je perorálně účinná chelatační látka, která je vysoce selektivní pro trojmocné železo. Je to trojvazné chelatační činidlo, které váže železo s vysokou afinitou v poměru 2 : 1. Deferasirox podporuje vylučování železa, a to převážně do stolice. Deferasirox má malou afinitu k zinku a mědi, a nepůsobí proto trvalý pokles hladin těchto kovů v séru.

Farmakodynamické účinky

V bilanční metabolické studii železa provedené u dospělých pacientů trpících thalosemií s nadměrnou zátěží železa indukoval deferasirox (dispergovatelné tablety) v denních dávkách 10, 20 a 40 mg/kg v průměru čisté vyloučení železa 0,119; 0,329 a 0,445 mg Fe/kg tělesné hmotnosti a den.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie klinické účinnosti byly provedeny u deferasiroxu (dispergovatelné tablety).

Deferasirox byl studován u 411 dospělých (ve věku ≥ 16 let) a 292 dětských pacientů (ve věku od 2 do < 16 let) s chronickým přetížením organismu železem v důsledku krevních transfuzí. Z dětských pacientů bylo 52 ve věku od 2 do 5 let. Mezi základní onemocnění, která vyžadovala transfuze, patřila beta-talasemie, srpkovitá anemie a jiné kongenitální a získané anemie (myelodysplastický syndrom, Diamond-Blackfanův syndrom, aplastická anemie a jiné velmi vzácné anemie).

Denní léčba deferasiroxiem (dispergovatelné tablety) dávkami 20 a 30 mg/kg po dobu jednoho roku dospělým, kteří dostávali opakovaně transfuze, a dětským pacientům s beta-talasemií měla za následek snížení indikátorů celkového železa v organismu; koncentrace železa v játrech byla v průměru snížena o 0,4 a 8,9 mg/g jater (suchá hmotnost biopsicky získané tkáně), sérový feritin poklesl v průměru přibližně o 36 a 926 mikrogramů/l. Při těchto stejných dávkách byly poměry vyloučeného železa : příjmu železa 1,02 (udávající netto bilanci železa) a 1,67 (udávající hodnotu netto odstraněného železa). U pacientů s nadměrnou zátěží železem s jinými anemiemi vyvolal deferasirox podobné terapeutické odpovědi. Denní dávky 10 mg/kg (dispergovatelné tablety) po dobu jednoho roku by mohly udržovat hladinu železa v játrech a sérového feritinu a indukovat vyrovnanou bilanci železa u pacientů dostávajících transfuze jen vzácně nebo těch, kteří dostávají výměnné transfuze. Sledování jednou měsíčně stanovených hodnot sérového feritinu odráží změny koncentrace železa v játrech a ukazuje, že trendy sérového feritinu mohou být použity k monitorování léčebné odpovědi. Omezené klinické údaje (29 pacientů s normální srdeční funkcí na počátku) získané při použití MRI naznačují, že při léčbě přípravkem EXJADE v dávkách 10 až 30 mg/kg/den po dobu jednoho roku může také dojít ke snížení hladiny železa v srdci (v průměru MRI T2* bylo zvýšeno z 18,3 na 23,0 milisekundy).

Hlavní analýza pivotní srovnávací studie u 586 pacientů s beta-talasemií a přetížením železem způsobeným transfuzí neprokázala non-inferioritu deferasiroxu dispergovatelné tablety oproti deferoxaminu v analýze celkové populace pacientů. V post-hoc analýze této studie u podskupiny pacientů s koncentrací železa v játrech ≥ 7 mg Fe/g sušiny léčených deferasiroxem dispergovatelné tablety (20 a 30 mg/kg) nebo deferoxaminem (35 až ≥ 50 mg/kg) byla non-inferiorní kritéria dosažena. U pacientů s koncentrací železa v játrech < 7 mg Fe/g sušiny léčených deferasiroxem (dispergovatelné tablety) (5 a 10 mg/kg) nebo deferoxaminem (20 až 35 mg/kg) však non-inferiorita nebyla prokázána vzhledem k nerovnováze v dávkování obou chelatačních látek. Tato nerovnováha vznikla, protože pacientům léčeným deferoxaminem bylo dovoleno setrvat na původní podávané dávce, i když ta byla vyšší než dávka stanovená protokolem. Této pivotní studie se účastnilo 56 pacientů ve věku pod 6 let, z nichž 28 dostávalo deferasirox (dispergovatelné tablety).

Z předklinických i klinických studií se zdá, že deferasirox (dispergovatelné tablety) je stejně účinný jako deferoxamin, pokud je používán v poměru dávek 2 : 1 (tj. dávka deferasiroxu dispergovatelné tablety je aritmetickou polovinou dávky deferoxaminu). Toto doporučené dávkování však nebylo v klinickém hodnocení prospektivně vyhodnoceno.

Dále, u pacientů s koncentrací železa v játrech ≥ 7 mg Fe/g sušiny s různými vzácnými anemiemi nebo srpkovitou anemií, deferasirox dispergovatelné tablety v dávce do 20 a 30 mg/kg způsobil pokles koncentrace železa v jaterní tkáni a sérového feritinu srovnatelný s poklesem u pacientů s beta-talasemií.

V 5leté observační studii, které se účastnilo 267 dětí ve věku 2 až < 6 let (v době náboru) s transfuzemi podmíněnou hemosiderózou léčených deferasiroxem, nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnosti a snášenlivosti přípravku Exjade u dětských pacientů ve věku 2 až < 6 let oproti celkové dospělé či starší pediatrické populaci, včetně zvýšení hladiny sérového kreatininu o > 33 % při ≥ 2 po sobě jdoucích měřeních, někdy nad horní hranici normálního rozmezí (3,1 %) a hodnoty alanin-aminotransferázy (ALT) více než 5násobně převyšující horní hranici normálních hodnot (4,3 %). U 145 pacientů, kteří dokončili studii, byly hlášeny zvýšené hodnoty ALT o 20,0 % a aspartát aminotransferázy o 8,3 %.

V klinické studii týkající se bezpečnosti deferasiroxu potahované a dispergovatelné tablety bylo léčeno po dobu 24 týdnů 173 dospělých a pediatrických pacientů se syndromem talasémie závislé na podávání krevních transfuzí nebo s myelodysplastickým syndromem. Byl pozorován srovnatelný bezpečnostní profil pro potahované i pro dispergovatelné tablety.

U pacientů se syndromy talasémie nezávislé na podávání krevních transfuzí a s přetížením železem byla léčba deferasiroxem dispergovatelné tablety hodnocena v 1leté, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii. Studie porovnávala účinnost dvou různých režimů deferasiroxu dispergovatelné tablety (počáteční dávky 5 a 10 mg/kg/den, 55 pacientů v každém rameni) a srovnávacího ramene s placebem (56 pacientů). Do studie bylo zařazeno 145 dospělých a 21 pediatrických pacientů. Primárním parametrem účinnosti byla změna koncentrace železa v játrech (LIC) od výchozího stavu po 12 měsících léčby. Jedním ze sekundárních parametrů účinnosti byla změna sérového feritinu mezi výchozím stavem a čtvrtým čtvrtletím. Při počáteční dávce 10 mg/kg/denně vedlo podávání deferasiroxu dispergovatelné tablety ke snížení parametrů celkové hladiny železa v těle. V průměru došlo ke snížení koncentrace železa v játrech o 3,80 mg Fe/g suché hmotnosti u pacientů léčených deferasiroxem dispergovatelné tablety (s počáteční dávkou 10 mg/kg/den) a zvýšení o 0,38 mg Fe/g suché hmotnosti u pacientů léčených placebem ($p < 0,001$). Sérový feritin v průměru poklesl o 222,0 $\mu\text{g/l}$ u pacientů léčených deferasiroxem dispergovatelné tablety (s počáteční dávkou 10 mg/kg/den) a vzrostl o 115 $\mu\text{g/l}$ u pacientů léčených placebem ($p < 0,001$).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem EXJADE u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě chronického přetížení železem vyžadující chelatační terapii (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Deferasirox (dispergovatelné tablety) je absorbován po perorálním podání a střední doba (medián) k dosažení maximální koncentrace v plazmě (t_{max}) je přibližně 1,5 až 4 hodiny. Absolutní biologická dostupnost (AUC) deferasiroxu (dispergovatelné tablety) je v porovnání s intravenózní dávkou přibližně 70 %. Celková expozice (AUC) byla přibližně zdvojnásobena, pokud byl přípravek užíván během snídaně s vysokým obsahem tuku (obsah tuku tvořil > 50% kalorií) a přibližně zvýšena o 50 %, pokud byl užit se standardní snídaní. Biologická dostupnost deferasiroxu byla mírně zvýšena (přibližně o 13 - 25 %), pokud byl přípravek užit 30 min před jídlem s normálním nebo vysokým obsahem tuku.

Distribuce

Deferasirox je silně vázán na plazmatické proteiny (99 %), téměř výlučně na sérový albumin a má malý distribuční objem, u dospělých přibližně 14 litrů.

Biotransformace

Hlavní metabolickou cestou deferasiroxu je glukuronidace s následným vylučováním do žluči. Ve střevě dochází pravděpodobně k dekonjugaci glukuronidů a následné reabsorpci (enterohepatální cyklus), ve studii se zdravými dobrovolníky mělo podávání kolestyraminu po podání jedné dávky deferasiroxu za následek 45% pokles expozice deferasiroxu (AUC).

Glukuronidace deferasiroxu probíhá převážně za účasti UGT1A1 a v menším rozsahu UGT1A3. Metabolismus deferasiroxu katalyzovaný cytochromem CYP450 (oxidační) je u lidí minimální (přibližně 8 %). Nebyl pozorován žádný důkaz o indukci nebo inhibici enzymů po podání terapeutických dávek. Inhibice metabolismu deferasiroxu hydroxyureou nebyla *in vitro* pozorována.

Eliminace

Deferasirox a jeho metabolity jsou primárně vylučovány stolicí (84 % dávky). Vylučování deferasiroxu ledvinami je minimální (8 % dávky). Průměrný eliminační poločas ($t_{1/2}$) se pohybuje v rozmezí 8 až 16 hodin. Na vylučování deferasiroxu žlučí se podílejí transportéry MRP2 a MXR (BCRP).

Linearita/nelinearita

C_{max} a AUC_{0-24h} deferasiroxu stoupá přibližně lineárně s dávkou za rovnovážného stavu. Při opakovaném podávání se expozice zvyšuje kumulacním faktorem 1,3 až 2,3.

Charakteristika u pacientů

Děti

Celková expozice deferasiroxem u dospívajících (12 až ≤ 17 let) a dětí (2 až < 12 let) po jednorázovém podání a opakovaných dávkách byla nižší než u dospělých pacientů. U dětí mladších než 6 let byla expozice o 50 % nižší než u dospělých. Vzhledem k tomu, že dávkování je upravováno individuálně podle terapeutické odpovědi, nedá se očekávat, že by toto zjištění mělo klinické důsledky.

Pohlaví

Ženy mají mírně nižší clearance (o 17,5 %) deferasiroxu ve srovnání s muži. Protože dávkování je upravováno individuálně podle odpovědi, nedá se očekávat, že by toto zjištění mělo klinické důsledky.

Starší pacienti

U starších pacientů (65 let a více) nebyla farmakokinetika deferasiroxu studována.

Porucha funkce ledvin a jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla farmakokinetika deferasiroxu studována. Zvýšením aminotransferáz až do pětinasobku horní hranice normálu nebyla farmakokinetika deferasiroxu ovlivněna.

V klinickém hodnocení s jednotlivými dávkami 20 mg/kg deferasiroxu dispergovatelné tablety byla v porovnání se subjekty s normální funkcí jater průměrná expozice zvýšena o 16 % u subjektů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) a o 76 % u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B). Průměrná hodnota $C_{\max}$ deferasiroxu u subjektů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater byla zvýšena o 22 %. U jednoho subjektu s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) byla expozice zvýšena 2,8krát (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Hlavními nálezy byla renální toxicita a zákal oční čočky (katarakta). Podobné nálezy byly pozorovány u novorozenců a nedospělých zvířat. Renální toxicita je dávana do souvislosti především s nedostatkem železa u zvířat, která před podáním přípravku nebyla vystavena nadměrné zátěži železem.

Testy genotoxicity byly *in vitro* negativní (Amesův test, test chromozomální aberace) zatímco deferasirox *in vivo* vyvolával při letální dávce u potkanů, kteří nebyli vystaveni zátěži železem, tvorbu mikronukleolů v kostní dřeni, avšak nikoli v játrech. Žádný takovýto účinek nebyl pozorován u potkanů s předchozí zátěží železem. Pokud byl deferasirox aplikován potkanům po dobu 2 let a transgenickým p53+/- heterozygotním myším po dobu 6 měsíců, nebyl kancerogenní.

Potenciál reprodukční toxicity byl hodnocen u potkanů a králíků. Deferasirox nebyl teratogenní, ale při vysokých dávkách, které byly vysoce toxické pro samice potkanů bez nadměrné zátěže železem, vyvolal zvýšený výskyt změn skeletu a mrtvě narozených mláďat. Deferasirox neměl jiné účinky na fertilitu nebo reprodukci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Krospovidon typ A
Mikrokrystalická celulóza
Povidon
Natrium-lauryl-sulfát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Rozpouštění v nápojích syčených kyslíčným uhlíkem nebo v mléce se nedoporučuje z důvodu tvorby pěny a pomalé dispergace.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC/Al blistry.

EXJADE 125 mg dispergovatelné tablety

Balení obsahuje 28, 84 nebo 252 dispergovatelných tablet.

EXJADE 250 mg dispergovatelné tablety

Balení obsahuje 28, 84 nebo 252 dispergovatelných tablet.

EXJADE 500 mg dispergovatelné tablety

Balení obsahuje 28, 84 nebo 252 dispergovatelných tablet. Vícečetné balení obsahuje 294 (3 krabičky po 98) dispergovatelných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EXJADE 125 mg dispergovatelné tablety

EU/1/06/356/001

EU/1/06/356/002

EU/1/06/356/007

EXJADE 250 mg dispergovatelné tablety

EU/1/06/356/003

EU/1/06/356/004

EU/1/06/356/008

EXJADE 500 mg dispergovatelné tablety

EU/1/06/356/005

EU/1/06/356/006

EU/1/06/356/009

EU/1/06/356/010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28.srpna 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 18.dubna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EXJADE 90 mg potahované tablety
EXJADE 180 mg potahované tablety
EXJADE 360 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

EXJADE 90 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 90 mg.

EXJADE 180 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 180 mg.

EXJADE 360 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 360 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

EXJADE 90 mg potahované tablety
Světle modré, oválné, bikonvexní potahované tablety se zkosenými okraji a s potiskem (NVR na jedné straně a 90 na straně druhé). Přibližné rozměry tablety jsou 10,7 mm x 4,2 mm.

EXJADE 180 mg potahované tablety
Modré, oválné, bikonvexní potahované tablety se zkosenými okraji a s potiskem (NVR na jedné straně a 180 na straně druhé). Přibližné rozměry tablety jsou 14 mm x 5,5 mm.

EXJADE 360 mg potahované tablety
Tmavě modré, oválné, bikonvexní potahované tablety se zkosenými okraji a s potiskem (NVR na jedné straně a 360 na straně druhé). Přibližné rozměry tablety jsou 17 mm x 6,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

EXJADE je indikován k léčbě chronického přetížení (nadměrné zátěže) organismu železem způsobeného transfuzemi krve (≥ 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy) u pacientů s beta-talasemií major ve věku 6 let a více.

EXJADE je také indikován k léčbě chronického přetížení organismu železem způsobeného transfuzemi krve, kde je léčba deferoxaminem kontraindikována nebo nevhodná u následujících skupin pacientů:

- u pediatrických pacientů s beta-talasemií major s chronickým přetížením železem způsobeným častými transfuzemi krve (≥ 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy) ve věku od 2 do 5 let,
- u dospělých a pediatrických pacientů s beta-talasemií major s chronickým přetížením železem způsobeným málo častými transfuzemi krve (< 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy) ve věku od 2 let,
- u dospělých a pediatrických pacientů s jinými typy anemií ve věku od 2 let.

EXJADE je také indikován k léčbě chronického přetížení organismu železem u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí ve věku od 10 let v případech, kdy je léčba deferoxaminem kontraindikována nebo nevhodná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Zahajovat léčbu a léčit přípravkem EXJADE má lékař se zkušenostmi s léčbou chronického přetížení železem.

Dávkování

Potransfuzní přetížení železem

Doporučuje se léčbu zahájit po transfuzi přibližně 20 jednotek (cca 100 ml/kg) erytrocytární masy (PRBC, packed red blood cells), nebo jestliže bylo klinickým sledováním prokázáno chronické přetížení železem (tj. hladina feritinu v séru $> 1\,000$ mikrogramů/l). Dávky (v mg/kg) musí být vypočteny a zaokrouhleny na nejbližší sílu celé tablety.

Cílem chelatační léčby je odstranění množství železa, které bylo podáno transfuzemi, a snížit existující přetížení železem podle potřeby.

EXJADE potahované tablety představují vyšší biologickou dostupnost v porovnání s EXJADE dispergovatelné tablety (viz bod 5.2). V případě přechodu z lékové formy dispergovatelné tablety na potahované tablety má být dávka ve formě potahovaných tablet o 30 % nižší, než byla dávka užívaných ve formě dispergovatelných tablet, zaokrouhleno na počet celých tablet.

Odpovídající dávky pro obě lékové formy jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka 1 Doporučené dávkování pro potransfuzní přetížení železem

	Potahované tablety	Dispergovatelné tablety	Transfuze	Hladina feritinu
Úvodní dávka	14 mg/kg/den	20 mg/kg/den	20 jednotek (cca 100 ml/kg) PRBC	nebo >1000 µg/l
Alternativní úvodní dávky	21 mg/kg/den	30 mg/kg/den	>14 ml/kg/ měsíc PRBC (cca >4 jednotky/ měsíc u dospělého)	
	7 mg/kg/den	10 mg/kg/den	<7 ml/kg/ měsíc PRBC (cca <2 jednotky/ měsíc u dospělého)	
Pacienti, u kterých byla zátěž železem úspěšně léčena deferoxamine m	Třetina dávky deferoxaminu	Polovina dávky deferoxaminu		
Sledování				Měsíčně
Cílové rozmezí				500-1000 µg/l
Úprava dávky (každých 3-6 měsíců)		Zvýšení		>2500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/den až 28 mg/kg/den	5-10 mg/kg/den až 40 mg/kg/den		
		Snížení		<2500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/den U pacientů léčených dávkami >21 mg/kg/den	5-10 mg/kg/den U pacientů léčených dávkami >30 mg/kg/den		
	- Po dosažení požadované hodnoty			500-1000 µg/l
Maximální dávka	28 mg/kg/den	40 mg/kg/den		
Zvažovat přerušení				<500 µg/l

Úvodní dávka

Doporučovaná úvodní denní dávka přípravku EXJADE potahované tablety je 14 mg/kg tělesné hmotnosti.

O úvodní denní dávce 21 mg/kg je možné uvažovat u pacientů, u kterých je nutno snížit zvýšenou hladinu železa v organismu a kteří dostávají více než 14 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (přibližně > 4 jednotky/měsíc pro dospělé).

O úvodní denní dávce 7 mg/kg je možné uvažovat u pacientů, u kterých není nutno snížit zvýšenou hladinu železa v organismu a kteří dostávají méně než 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (přibližně < 2 jednotky/měsíc pro dospělé). Odpověď pacienta musí být monitorována a není-li dosaženo dostatečného účinku, je nutné zvážit zvýšení dávky (viz bod 5.1).

U pacientů, u kterých byla zátěž železem již úspěšně léčena deferoxaminem, může být za úvodní dávku přípravku EXJADE potahované tablety považována numerická jedna třetina dávky deferoxaminu (např. pacient, kterému je podáváno 40 mg/kg/den deferoxaminu po dobu 5 dnů v týdnu (nebo ekvivalent), má být převeden na úvodní denní dávku 14 mg/kg/den přípravku EXJADE potahované tablety). Je-li výsledkem dávka menší než 14 mg/kg tělesné hmotnosti, je nutno pacientovu odpověď sledovat a není-li dosaženo dostatečného účinku, je nutno zvážit zvýšení dávky (viz bod 5.1).

Úprava dávky

Doporučuje se monitorovat hladinu feritinu v séru každý měsíc a dávku přípravku EXJADE upravit, pokud je to nutné, každý 3. až 6. měsíc podle trendu změn hodnot hladin sérového feritinu. Úpravy dávky mají být prováděny postupně o 3,5 až 7 mg/kg podle individuální odpovědi pacienta a léčebného cíle (udržení nebo snížení zátěže železem). U pacientů, kteří nejsou dostatečně léčeni dávkami 21 mg/kg (např. hladiny sérového feritinu přetrvávají nad hodnotou 2 500 µg/l a nevykazují klesající trend během léčby), mohou být zvažovány dávky do 28 mg/kg. Dostupnost dlouhodobých údajů o účinnosti a bezpečnosti přípravku EXJADE dispergovatelné tablety použitého v dávkách nad 30 mg/kg je v současné době omezená (264 pacientů bylo sledováno v průměru 1 rok po zvýšení dávkování). Pokud je dosaženo pouze nevýznamných výsledků léčby hemosiderózy při dávkách do 21 mg/kg, další zvyšování (až do maxima 28 mg/kg) nemusí přinést uspokojivý výsledek a mají být zvažovány alternativní způsoby léčby. Pokud není dosaženo uspokojivé léčby při dávkách nad 21 mg/kg, nemá léčba s tímto dávkováním pokračovat a mají být zvažovány alternativní způsoby léčby, pokud je to možné. Dávky vyšší než 28 mg/kg se nedoporučují pro omezené zkušenosti s takovým dávkováním.

U pacientů léčených dávkami vyššími než 21 mg/kg má být zváženo postupné snižování dávky o 3,5 až 7 mg/kg v okamžiku dosažení kontroly (např. hladiny sérového feritinu stabilně pod 2 500 µg/l a vykazující v průběhu času klesající trend). U pacientů, jejichž hladina sérového feritinu dosáhla požadované hodnoty (obvykle mezi 500 a 1 000 µg/l), má být zvažováno postupné snižování dávky o 3,5 až 7 mg/kg tak, aby se hladiny sérového feritinu udržely v daném rozmezí. Jestliže hladina sérového feritinu soustavně klesá pod 500 µg/l, je nutno uvažovat o přerušení léčby (viz bod 4.4).

Syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí

Chelatační léčba má být zahájena při známkách přetížení organismu železem (koncentrace železa v játrech LIC $\geq$ 5 mg Fe/g suché hmotnosti [dw] nebo stálá koncentrace sérového feritinu > 800 µg/l). LIC je preferovaná metoda stanovení přetížení železem a má být použita, kdykoli je to možné. U všech pacientů se má během chelatační léčby dbát zvýšené opatrnosti, aby se minimalizovalo riziko nadměrné chelatace.

EXJADE potahované tablety představují vyšší biologickou dostupnost v porovnání s EXJADE dispergovatelné tablety (viz bod 5.2). V případě přechodu z lékové formy dispergovatelné tablety na potahované tablety má být dávka ve formě potahovaných tablet o 30% nižší, než byla dávka ve formě užívaných dispergovatelných tablet, zaokrouhleno na počet celých tablet.

Odpovídající dávky pro obě lékové formy jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka 2 Doporučené dávkování pro syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí

	Potahované tablety	Dispergovatelné tablety	Koncentrace železa v játrech (LIC)*		Hladina feritinu
Úvodní dávka	7 mg/kg/den	10 mg/kg/den	≥ 5 mg Fe/g dw	nebo	$>800 \mu\text{g/l}$
Sledování					Měsíčně
Úprava dávky (každých 3-6 měsíců)	Zvýšení 3,5 - 7 mg/kg/den	5-10 mg/kg/den	≥ 7 mg Fe/g dw	nebo	$>2000 \mu\text{g/l}$
	Snížení 3,5 - 7 mg/kg/den	5-10 mg/kg/den	< 7 mg Fe/g dw	nebo	$\leq 2000 \mu\text{g/l}$
Maximální dávka	14 mg/kg/den	20 mg/kg/den			
	7 mg/kg/den	10 mg/kg/den			
	Pro dospělé Pro pediatrické pacienty		nehodnoceno	a	$\leq 2000 \mu\text{g/l}$
Přerušeni			< 3 mg Fe/g dw	nebo	$< 300 \mu\text{g/l}$
Obnova léčby			Není doporučeno		

*LIC je preferovaná metoda stanovení přetížení železem

Úvodní dávka

Doporučená úvodní denní dávka přípravku EXJADE potahované tablety je u pacientů se syndromy talasemie nezávislých na podávání krevních transfuzí 7 mg/kg tělesné hmotnosti.

Úprava dávky

Doporučuje se monitorovat hladinu feritinu v séru každý měsíc. V případě pacientů s $\text{LIC} \geq 7$ mg Fe/g dw nebo se stálou koncentrací sérového feritinu $> 2000 \mu\text{g/l}$ bez klesajícího trendu v průběhu času a pokud pacient dobře toleruje léčivý přípravek, má se každý 3. až 6. měsíc léčby zvážit navýšení dávky o 3,5 až 7 mg/kg. Dávky vyšší než 14 mg/kg se nedoporučují vzhledem k omezeným zkušenostem s takovým dávkováním u pacientů se syndromy talasemie nezávislými na podávání krevních transfuzí.

U pacientů bez stanovené LIC a s hladinou sérového feritinu $\leq 2000 \mu\text{g/l}$ by dávka neměla překročit 7 mg/kg.

U pacientů s navýšením dávky nad > 7 mg/kg je doporučeno snížení dávky na 7 mg/kg nebo méně při $\text{LIC} < 7$ mg Fe/g dw nebo sérovém feritinu $\leq 2000 \mu\text{g/l}$.

Ukončení léčby

Jakmile byla dosažena přijatelná hladina železa v organismu ($\text{LIC} < 3$ mg Fe/g dw nebo hladina sérového feritinu $< 300 \mu\text{g/l}$), má být léčba ukončena. O znovuzahájení léčby u pacientů, u nichž došlo k opětovné akumulaci železa po dosažení přijatelné hladiny železa, nejsou dostupná žádná data a proto se znovuzahájení léčby nedoporučuje.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let věku)

Doporučené dávkování pro starší pacienty je stejné jako dávkování uvedené výše. V klinických studiích byla u starších pacientů zaznamenána vyšší četnost nežádoucích účinků než u pacientů mladších (především průjmu), u těchto pacientů mají být pozorně sledovány nežádoucí účinky, které mohou vyžadovat úpravu dávkování.

Pediatrická populace

Potransfuzní přetížení železem:

Doporučené dávkování pro dětské pacienty ve věku od 2 do 17 let s přetížením železem způsobeným transfuzemi je stejné jako pro dospělé. Při výpočtu dávky je nutné vzít v úvahu změnu tělesné hmotnosti dětských pacientů během růstu.

U dětí s přetížením železem způsobeným transfuzemi mezi 2 a 5 lety věku je expozice nižší než u dospělých (viz bod 5.2). Tato věková skupina může tedy vyžadovat vyšší dávkování, než je nutné u dospělých. Počáteční dávka však musí být stejná jako u dospělých s následnou individuální titrací.

Talasemie nezávislá na podávání krevních transfuzí:

U pediatrických pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí nemá dávka překročit 7 mg/kg. U těchto pacientů je nezbytné pečlivé sledování LIC a sérového feritinu, aby se zamezilo nadměrné chelataci: jako doplnění měsíčního vyhodnocení sérového feritinu má být u těchto pacientů s hladinou sérového feritinu ≤ 800 mikrogramů/l hodnocena LIC každé tři měsíce.

Děti od narození do 23 měsíců věku:

Bezpečnost a účinnost přípravku EXJADE u dětí od narození do 23 měsíců věku nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

EXJADE nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin, a je proto kontraindikován u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min (viz body 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

EXJADE se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C).

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) má být dávka výrazně snížena s následným postupným zvyšováním do výše 50 % (viz body 4.4 a 5.2), přípravek EXJADE musí být u těchto pacientů používán opatrně. Jaterní funkce všech pacientů musejí být monitorovány před léčbou, každé 2 týdny během prvního měsíce léčby a potom každý měsíc (viz bod 4.4).

Způsob podání

Pro perorální podání.

Potahované tablety se polykají celé a zapíjí se dostatečným množstvím vody. Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, je možné potahované tablety rozdrtit a podat dávku zamíchanou v potravě, např. v jogurtu nebo v jablečném pyré (čisté jablko). Dávka má být ihned a zcela spotřebována, dávku nelze ukládat pro pozdější použití.

Potahované tablety musí být užívány jednou denně, nejlépe každý den ve stejnou dobu nalačno nebo s lehkým jídlem (viz body 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kombinace s jinými terapeutickými chelátory železa, protože bezpečnost takových kombinací nebyla stanovena (viz bod 4.5).

Pacienti s clearance kreatininu < 60 ml/min.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Funkce ledvin

Deferasirox byl studován pouze u pacientů s výchozí hodnotou sérového kreatininu odpovídající normálnímu rozmezí v daném věku.

V klinických studiích se zvýšení sérového kreatininu o $> 33\%$ při ≥ 2 po sobě jdoucích měřeních, někdy nad horní hranici normálního rozmezí, vyskytlo asi u 36% pacientů. Toto zvýšení bylo závislé na dávce. Asi u dvou třetin pacientů se zvýšeným sérovým kreatininem se hladiny vrátily pod úroveň 33% bez úpravy dávkování. U zbývajících třetin pacientů zvýšení sérového kreatininu nereagovalo vždy na snížení dávky nebo na ukončení léčby. V některých případech byla po snížení dávky pozorována pouze stabilizace hodnot sérového kreatininu. Po uvedení deferasiroxu na trh byly hlášeny případy akutního selhání ledvin (viz bod 4.8). V některých případech po uvedení přípravku na trh vedlo zhoršení funkce ledvin k jejich selhání, které vyžadovalo přechodnou nebo trvalou potřebu dialýzy.

Důvody zvýšení sérového kreatininu nebyly objasněny. Zvláštní pozornost je tedy nutno věnovat monitorování sérového kreatininu u pacientů, kterým je souběžně podáván léčivý přípravek snižující funkci ledvin, a u pacientů léčených vysokými dávkami deferasiroxu a/nebo u málo častých transfuzí krve (< 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy nebo < 2 jednotky/měsíc u dospělého). I když v klinických studiích nebylo po zvýšení dávek přípravku EXJADE dispergovatelné tablety nad 30 mg/kg pozorováno zvýšení počtu nežádoucích účinků týkajících se ledvin, zvýšené riziko nežádoucích účinků týkajících se ledvin při dávkách přípravku EXJADE potahované tablety nad 21 mg/kg nelze vyloučit.

Stanovení sérového kreatininu se doporučuje provést před započítím léčby dvakrát. **Sérový kreatinin, clearance kreatininu** (stanovená Cockcroft-Gaultovou nebo MDRD metodou u dospělých a Schwartzovou metodou u dětí) a/nebo plazmatické hladiny cystatinu C **je nutno monitorovat před léčbou, každý týden v prvním měsíci po zahájení léčby nebo po změně dávky přípravku EXJADE (včetně změny lékové formy) a poté jednou měsíčně.** U pacientů s existující poruchou funkce ledvin a pacientů, kteří užívají léčivé přípravky snižující funkci ledvin, může být vyšší riziko komplikací. U pacientů, u kterých se vyvine průjem nebo zvracení, je nezbytné zajistit dostatečnou hydrataci.

V postmarketingovém období byly hlášeny případy metabolické acidózy, které se objevovaly během léčby deferasiroxem. Většina těchto pacientů měla poruchu funkce ledvin, renální tubulopatii (Fanconiho syndrom), průjem nebo stavy, kdy je známou komplikací acidobazická nerovnováha. Pokud je to klinicky indikováno, má být u těchto populací sledována acidobazická rovnováha. U pacientů s metabolickou acidózou má být zvažováno přerušení léčby přípravkem EXJADE.

Tabulka 3 Úprava dávky a přerušení léčby pro renální sledování

	Sérový kreatinin		Clearance kreatininu
Před začátkem léčby	Dvakrát (2x)	a	Jednou (1x)
Kontraindikováno			<60 ml/min
Sledování			
- První měsíc po zahájení léčby nebo po úpravě dávky (včetně změny lékové formy)	Týdně	a	Týdně
- Potom	Měsíčně	a	Měsíčně
Snížení denní dávky o 7 mg/kg/den (potahované tablety), jsou-li dodrženy následující renální parametry při dvou po sobě jdoucích návštěvách a není ničím jiným ovlivněno			
Dospělí pacienti	>33% nad průměrnou hodnotou před léčbou	a	Snížení <LLN* (<90 ml/min)
Pediatrickí pacienti	> věkově odpovídající ULN**	a/nebo	Snížení <LLN* (<90 ml/min)
Po úpravě dávky, přerušení léčby, jestliže			
Dospělí a pediatrickí pacienti	Zůstává >33% nad průměrnou hodnotou před léčbou	a/nebo	Snížení <LLN* (<90 ml/min)
*LLN: spodní limit normálního rozmezí			
**ULN: horní limit normálního rozmezí			

Nová léčba může být zahájena v závislosti na individuálním klinickém obrazu.

Snížení dávky nebo ukončení léčby je možno zvážit při výskytu abnormálních hodnot indikátorů ledvinných tubulárních funkcí a/nebo jeli to klinicky indikováno:

- proteinurie (stanovení je nutno provádět před léčbou a pak vždy měsíčně)
- glykosurie u nediabetiků a snížená hladina draslíku, fosfátů, hořčíku nebo urátů v séru, nebo fosfaturie a proteinurie v moči (monitorovat podle potřeby).

Renální tubulopatie byla hlášena především u dětí a dospívajících s beta-talasemií léčených přípravkem EXJADE.

Pacienty je nutno předat do péče urologovi a případně zvážit další specializovaná vyšetření (např. biopsii ledvin) pokud při snížení dávky nebo vysazení:

- zůstává sérový kreatinin významně zvýšen a
- existují-li persistující abnormality jiných markerů renálních funkcí (např. proteinurie, Fanconiho syndrom).

Funkce jater

U pacientů léčených deferasiroxem bylo pozorováno zvýšení hodnot jaterních testů. U pacientů léčených deferasiroxem byly po jeho uvedení na trh hlášeny případy selhání jater, z nichž některé byly fatální. Většina hlášení jaterního selhání zahrnovala pacienty se závažnými onemocněními, včetně již dříve existující jaterní cirhózy. Úloha deferasiroxu, jako přispívajícího nebo zhoršujícího faktoru, však nemůže být vyloučena (viz bod 4.8).

Kontrolní vyšetření sérových aminotransferáz, bilirubinu a alkalické fosfatázy se doporučuje provést před zahájením léčby, pak každé 2 týdny během prvního měsíce léčby a dále pak jednou za měsíc. Jestliže zvýšená hladina aminotransferáz v séru přetrvává, dále se zvyšuje a nejsou známy žádné jiné příčiny tohoto zvýšení, léčba přípravkem EXJADE má být přerušena. Jakmile je příčina abnormálních hodnot jaterních funkčních testů objasněna a hladiny se vrátí k normálním hodnotám, je možné uvažovat o opatrném opětovném zahájení léčby nižší dávkou s následným postupným zvyšováním dávky.

Nedoporučuje se podávat EXJADE pacientům s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) (viz bod 5.2).

Tabulka 4 Přehled doporučení pro sledování bezpečnosti

Test	Četnost
Sérový kreatinin	Dvakrát před léčbou. Jednou týdně během prvního měsíce léčby nebo po úpravě dávky (včetně změny lékové formy). Poté jednou měsíčně.
Clearance kreatininu a/nebo cystatin C v plazmě	Před léčbou. Jednou týdně během prvního měsíce léčby nebo po úpravě dávky (včetně změny lékové formy). Poté jednou měsíčně.
Proteinurie	Před léčbou. Poté jednou měsíčně.
Další ukazatele funkce tubulů ledvin (jako je glykosurie u nediabetických pacientů a nízké hladiny draslíku, fosfátů, hořčíku nebo urátu v krevním séru, fosfaturie, aminoacidurie)	Podle potřeby.
Sérové transaminázy, bilirubin, alkalická fosfatáza	Před léčbou. Každé 2 měsíce během prvního měsíce léčby. Poté jednou měsíčně.
Vyšetření sluchu a zraku	Před léčbou. Poté jednou ročně.
Tělesná hmotnost, výška a pohlavní vývoj	Před léčbou. Jednou ročně u pediatrických pacientů.

U pacientů s krátkou očekávanou délkou života (například s vysoce rizikovými myelodysplastickými syndromy), zejména pokud souběžná onemocnění zvyšují riziko nežádoucích účinků, může být prospěch z léčby přípravkem EXJADE omezen a může být nižší než riziko. Z těchto důvodů není léčba přípravkem EXJADE u těchto pacientů doporučena.

U starších pacientů má být kvůli vyšší četnosti nežádoucích účinků (především průjmu) dbáno opatrnosti.

Data o dětech s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí jsou velmi omezená (viz bod 5.1). Proto musí být léčba přípravkem EXJADE pečlivě sledována, aby bylo možné zjistit nežádoucí účinky a sledovat zátěž železem u pediatrické populace. Před zahájením léčby přípravkem EXJADE u silně železem přetížených dětí s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí si má být lékař vědom skutečnosti, že důsledky dlouhodobé expozice u těchto pacientů nejsou v současné době známy.

Gastrointestinální onemocnění

U pacientů, kteří užívali deferasirox, včetně dětí a dospívajících, byly hlášeny ulcerace a krvácení z horní části gastrointestinálního traktu. U některých pacientů byly pozorovány mnohočetné ulcerace (viz bod 4.8). Byla zaznamenána hlášení tvorby ulcerací komplikovaných perforací gastrointestinálního traktu (GIT). Také byla zaznamenána hlášení fatální gastrointestinální hemoragie, především u starších pacientů s hematologickými malignitami a/nebo nízkými počty trombocytů. Lékaři i pacienti mají během léčby přípravkem EXJADE zůstat ostražití k výskytu známek a příznaků gastrointestinálního vředu a krvácení z gastrointestinálního traktu a v případě podezření na závažný gastrointestinální nežádoucí účinek neprodleně zahájit další vyšetření a léčbu. Je třeba věnovat pozornost pacientům, kteří užívají EXJADE v kombinaci s látkami se známým ulcerogenním potenciálem, jako jsou nesteroidní antirevmatika (NSA), kortikosteroidy nebo perorální bisfosfonáty, pacientům užívajícím antikoagulanty a pacientům s počtem trombocytů pod $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (viz bod 4.5).

Kožní onemocnění

Během léčby přípravkem EXJADE se může objevit kožní vyrážka. Vyrážka většinou vymizí spontánně. Je-li nutné léčbu přerušit, může být po vymizení vyrážky léčba obnovena nižší dávkou s následným postupným zvyšováním. V závažných případech může být obnovení léčby prováděno s kombinací krátkodobého perorálního podávání kortikosteroidů. Byly hlášeny těžké, život ohrožující nebo fatální, nežádoucí kožní reakce (SCARs) zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) a lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Při podezření na těžkou nežádoucí kožní reakci musí být podávání přípravku EXJADE okamžitě ukončeno a nesmí být znovu zahájeno. Při předepisování tohoto léku mají být pacienti upozorněni na možné známky a příznaky závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni.

Hypersenzitivní reakce

U pacientů léčených deferasiroxem byly hlášeny případy závažných hypersenzitivních reakcí (jako anafylaxe a angioedém), u většiny případů se reakce vyskytla během prvního měsíce léčby (viz bod 4.8). Objeví-li se takové reakce, je nutné ukončit podávání přípravku EXJADE a zavést přiměřenou léčbu. U pacientů, u nichž se objevila hypersenzitivní reakce, nesmí být léčba deferasiroxem znovu zahájena vzhledem k riziku anafylaktického šoku (viz bod 4.3).

Zrak a sluch

Byly hlášeny poruchy sluchu (zhoršení sluchu) a zraku (zákal čočky) (viz bod 4.8). Před zahájením léčby se doporučuje vyšetření sluchu a zraku (včetně očního pozadí) a potom v pravidelných intervalech (každých 12 měsíců). Při zaznamenání poruch během léčby je nutné uvažovat o snížení dávky nebo přerušení léčby.

Poruchy krve

V období po uvedení na trh byly hlášeny případy leukopenie, trombocytopenie nebo pancytopenie (popřípadě zhoršení stavu cytopenií) a zhoršení stavu anemie u pacientů léčených deferasiroxem. Většina z těchto pacientů měla již dříve hematologické poruchy, které jsou často spojené s poškozením kostní dřeně. Nicméně přispívající nebo přitěžující vliv nelze vyloučit. Přerušování léčby má být zváženo u pacientů, u nichž se vyvinula neobjasněná cytopenie.

Další pokyny

Hladinu sérového feritinu se doporučuje vyšetřovat každý měsíc, aby se stanovila odpověď pacienta na léčbu (viz bod 4.2). Pokud hladina sérového feritinu soustavně klesá pod 500 µg/l (u potransfuzního přetížení železem) nebo pod 300 µg/l (u syndromů talasemie nezávislých na podávání krevních transfuzí), je nutno uvažovat o přerušování léčby.

Výsledky testů sérového kreatininu, sérového feritinu a sérových aminotransferáz je nutno zaznamenávat a pravidelně vyhodnocovat z hlediska vývoje.

Ve dvou klinických studiích u dětských pacientů léčených deferasiroxem déle než 5 let nebylo zjištěno ovlivnění růstu a pohlavního vývoje (viz bod 4.8). Avšak, jako obecné preventivní opatření při léčbě dětských pacientů s nadměrnou zátěží železem způsobenou transfuzemi, musí být u dětských pacientů sledována tělesná hmotnost, výška a sexuální vývoj, a to před léčbou a pak v pravidelných intervalech (každých 12 měsíců).

Srdeční poruchy jsou známou komplikací těžkého přetížení železem. Při dlouhodobé léčbě přípravkem EXJADE je nutno u pacientů s těžkým přetížením železem monitorovat funkce srdce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bezpečnost deferasiroxu v kombinaci s jinými chelátory železa nebyla stanovena. Z tohoto důvodu se nesmí kombinovat s jinou léčbou chelátory železa (viz bod 4.3).

Interakce s potravou

C_{max} deferasiroxu potahované tablety byla zvýšena (o 29 %), pokud byl užíván spolu s potravou, která je bohatá na tuky. Z tohoto důvodu musí být přípravek EXJADE potahované tablety užíván buď nalačno nebo s lehkým jídlem a přednostně vždy ve stejnou denní dobu (viz body 4.2 a 5.2).

Látky snižující expozici přípravku EXJADE

Metabolismus deferasiroxu je závislý na UGT enzymech. Ve studii se zdravými dobrovolníky současné používání deferasiroxu (jednorázová dávka 30 mg/kg, dispergovatelné tablety) a silného induktoru UGT, rifampicinu (opakovaná dávka 600 mg/den), mělo za následek pokles expozice deferasiroxu o 44 % (90% CI: 37 %-51 %). Proto by současné podávání přípravku EXJADE se silnými induktory UGT (jako je rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, ritonavir) mohlo vést ke snížení účinnosti přípravku EXJADE. Během kombinace a po kombinaci je nutno monitorovat pacientovu hladinu sérového feritinu a případně upravit dávku přípravku EXJADE.

V mechanistické studii k určení stupně enterohepatální recyklace kolestyramin významně snižoval expozici deferasiroxu (viz bod 5.2).

Interakce s midazolamem a jinými látkami metabolizovanými enzymem CYP3A4

Ve studii se zdravými dobrovolníky vedlo současné podávání deferasiroxu dispergovatelné tablety a midazolamu (substrátu CYP3A4) ke snížení expozice midazolamu o 17 % (90% CI: 8 %-26 %). V běžném klinickém prostředí může být tento účinek ještě výraznější. Vzhledem k možnému snížení účinnosti musí být uplatněna zvýšená opatrnost při současném podávání deferasiroxu v kombinaci s látkami metabolizovanými enzymem CYP3A4 (např. cyklosporin, simvastatin, hormonální antikoncepční přípravky, bepridil, ergotamin).

Interakce s repaglinidem a jinými látkami metabolizovanými enzymem CYP2C8

Ve studii se zdravými dobrovolníky současné podávání deferasiroxu jako středně silného inhibitoru CYP2C8 (30 mg/kg denně, dispergovatelné tablety), a repaglinidu, substrátu CYP2C8, podaného v jediné dávce 0,5 mg, zvýšilo hodnoty AUC repaglinidu asi 2,3krát (90% CI [2,03-2,63]) a C_{max} , repaglinidu 1,6krát (90% CI [1,42-1,84]). Vzhledem k tomu, že pro repaglinid v dávkách vyšších než 0,5 mg nebyly stanoveny interakce, má být současné podávání deferasiroxu s repaglinidem vyloučeno. Pokud je kombinace nezbytná, má být prováděn pečlivý klinický monitoring a monitoring glykemie (viz bod 4.4). Nelze vyloučit interakci deferasiroxu a jiných substrátů CYP2C8 jako paklitaxelu.

Interakce s theofylinem a jinými látkami metabolizovanými enzymem CYP1A2

Ve studii se zdravými dobrovolníky vyústilo současné podávání přípravku deferasiroxu jako CYP1A2 inhibitoru (opakovaná dávka 30 mg/kg/den, dispergovatelné tablety) a substrátu CYP1A2 theofylinu (jednotlivá dávka 120 mg) ve zvýšení AUC theofylinu o 84 % (90% CI: 73 % až 95 %). C_{max} jednotlivé dávky nebyla ovlivněna, ale zvýšení C_{max} theofylinu se očekává u chronického dávkování. Proto není současné užívání deferasiroxu a theofylinu doporučeno. Při současném podávání deferasiroxu a theofylinu je doporučeno sledovat koncentraci theofylinu a má se zvážit snížení dávky theofylinu. Nelze vyloučit interakci mezi deferasiroxiem a dalšími substráty CYP1A2. Pro látky, které jsou převážně metabolizovány CYP1A2 a které mají úzký terapeutický index (např. klozapin, tizanidin) platí stejná doporučení jako pro theofylin.

Další informace

Souběžné podávání deferasiroxu a antacid obsahujících hliník nebylo formálně studováno. Ačkoli má deferasirox nižší afinitu k hliníku ve srovnání s železem, není doporučeno užívat tablety deferasiroxu s antacidami obsahujícími hliník.

Souběžné podávání deferasiroxu s látkami se známým ulcerogenním potenciálem, jako jsou NSA (včetně kyseliny salicylové ve vysokých dávkách), kortikosteroidy nebo perorální bisfosfonáty, může zvýšit riziko gastrointestinální toxicity (viz bod 4.4). Současné podávání deferasiroxu s antikoagulancii také může zvýšit riziko gastrointestinálního krvácení. Pokud je deferasirox kombinován s těmito látkami, je vyžadováno pečlivé klinické sledování.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání deferasiroxu během těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly určitou reprodukční toxicitu v dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Proto se preventivně doporučuje nepodávat přípravek EXJADE v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Přípravek EXJADE může snížit účinnost hormonální antikoncepce (viz bod 4.5). Ženám ve fertilním věku se doporučuje při užívání přípravku EXJADE používat i další nehormonální typ antikoncepce.

Kojení

Ve studiích na zvířatech bylo zjištěno, že deferasirox je rychle a ve značném rozsahu vylučován do mateřského mléka. Účinek na mláďata nebyl zjištěn. Není známo, zda je deferasirox vylučován do lidského mateřského mléka. V průběhu podávání přípravku EXJADE se kojení nedoporučuje.

Fertilita

Údaje o fertilitě u lidí nejsou známy. U zvířat nebyly nalezeny nežádoucí účinky na samčí nebo samičí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek EXJADE má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, u kterých se vyskytly závratě jako vzácný nežádoucí účinek, musí zvýšit opatrnost při řízení nebo obsluze strojů (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky během chronické léčby deferasiroxem dispergovatelné tablety byly u dospělých a dětí gastrointestinální poruchy (především nauzea, zvracení, průjem nebo bolesti břicha) a kožní vyrážka. Průjem je hlášen častěji u dětských pacientů ve věku od 2 do 5 let a u starších pacientů. Tyto nežádoucí účinky jsou závislé na dávce, jsou převážně mírné až středně závažné, obvykle přechodného charakteru a většinou vymizí při pokračování léčby.

V klinických studiích se u cca 36 % pacientů vyskytlo v závislosti na dávce zvýšení sérového kreatininu, nicméně ve většině případů se hladina pohybovala v normálním rozmezí. Během prvního roku léčby bylo pozorováno snížení clearance kreatininu u pediatrických i u dospělých pacientů s beta talasemií a potransfuzním přetížením železem, dle záznamů hodnoty v následujících letech léčby již dále neklesaly. Bylo hlášeno zvýšení jaterních transamináz. Je doporučeno bezpečnostní sledování změn parametrů jaterních a ledvinových funkcí. Poruchy sluchu (zhoršení sluchu) a zraku (zákal oční čočky) nejsou obvyklé, nicméně pravidelné roční prohlídky jsou doporučeny (viz bod 4.4).

Při užívání přípravku EXJADE byly hlášeny závažné nežádoucí kožní reakce (SCARs) zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) a lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou seřazeny níže s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5

Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo:	Pancytopenie ¹ , trombocytopenie ¹ , zhoršení anemie ¹ , neutropenie ¹
Poruchy imunitního systému	
Není známo:	Hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktických reakcí a angioedému) ¹
Poruchy metabolismu a výživy	
Není známo:	Metabolická acidóza ¹
Psychiatrické poruchy	
Méně časté:	Úzkost, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesti hlavy
Méně časté:	Závratě
Poruchy oka	
Méně časté:	Katarakta, makulopatie
Vzácné:	Zánět zřetivého nervu
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté:	Hluchota
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté:	Bolest hrtanu

Gastrointestinální poruchy

Časté:	Průjem, zácpa, zvracení, nauzea, bolest břicha, abdominální distenze, dyspepsie
Méně časté:	Gastrointestinální krvácení, žaludeční vřed (včetně mnohočetných vředů), duodenální vřed, gastritida
Vzácné:	Ezofagitida
Není známo:	Perforace GIT ¹ , akutní pankreatitida ¹

Poruchy jater a žlučových cest

Časté:	Zvýšená hladina aminotransferáz
Méně časté:	Hepatitida, cholelitiáza
Není známo:	Selhání jater ¹

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté:	Vyrážka, svědění
Méně časté:	Poruchy pigmentace
Vzácné:	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Není známo:	Stevens-Johnsonův syndrom ¹ , hypersenzitivní vaskulitida ¹ , kopřivka ¹ , erythema multiforme ¹ , alopecie ¹ , toxická epidermální nekrolýza (TEN) ¹

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi časté:	Zvýšená hladina kreatininu v krvi
Časté:	Proteinurie
Méně časté:	Renální tubulární onemocnění (získaný Fanconiho syndrom), glykosurie
Není známo:	Akutní selhání ledvin ¹ , tubulointersticiální nefritida ¹ , nefrolitiáza ¹ , renální tubulární nekróza ¹

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté:	Horečka, otoky, únava
-------------	-----------------------

- 1 Nežádoucí účinky hlášené z postmarketingové zkušenosti. Tyto účinky jsou odvozeny ze spontánních hlášení, pro které není vždy možné zodpovědně stanovit frekvenci nebo příčinnou souvislost s léčivým přípravkem.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Žlučové kameny a s nimi spojené žlučnickové obtíže byly hlášeny u 2 % pacientů. Zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz bylo hlášeno jako nežádoucí účinek léku u 2 % pacientů. Zvýšení aminotransferáz vyšší než 10násobek horní hranice normálních hodnot naznačující hepatitidu bylo méně časté (0,3 %). Po uvedení deferasiroxi dispergovatelné tablety na trh bylo, zejména u pacientů s již dříve existující cirhózou jater, hlášeno jaterní selhání, z nichž některé bylo fatální (viz bod 4.4). V postmarketingovém období byly hlášeny případy metabolické acidózy. Většina těchto pacientů měla poruchu funkce ledvin, renální tubulopatii (Fanconiho syndrom), průjem nebo stavy, kdy je známou komplikací acidobazická nerovnováha (viz bod 4.4). Bez zjevných biliárních předpokladů se objevily případy závažné akutní pankreatitidy. Obdobně jako při léčbě jinými chelatačními přípravky, byla u pacientů léčených deferasiroxiem zřídka pozorována porucha slyšení tónů o vysoké frekvenci a časná katarakty (viz bod 4.4).

Clearance kreatininu u potransfuzního přetížení železem

V retrospektivní metaanalýze 2102 dospělých a pediatrických pacientů s beta-talasemií a potransfuzním přetížením železem léčených deferasiroxem (dispergovatelné tablety) ve dvou randomizovaných klinických studiích a čtyřech otevřených studiích až po dobu pěti let, byl pozorován během prvního roku léčby průměrný pokles clearance kreatininu u dospělých pacientů 13,2 % (95% CI: -14,4 % až -12,1 %; n=935) a u pediatrických pacientů 9,9 % (95% CI: -11,1 % až -8,6 %; n=1142). V podskupině pacientů (n=250 až po dobu pěti let) nebyl pozorován další pokles průměrných hodnot clearance kreatininu.

Klinická studie u pacientů se syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí

V 1leté studii u pacientů se syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí a s přetížením železem (dispergovatelné tablety v dávce 10 mg/kg/den) patří mezi nejčastější nežádoucí účinky spojené se studijní medikací hlášené pacienty průjem (9,1 %), vyrážka (9,1 %) a nauzea (7,3 %). Abnormální hladiny sérového kreatininu byly hlášené u 5,5 % pacientů a clearance kreatininu u 1,8 % pacientů. Více jak dvojnásobné zvýšení hladin jaterních aminotransferáz oproti výchozímu stavu a jejich 5násobné převýšení horního limitu fyziologické hodnoty bylo hlášeno u 1,8 % pacientů.

Pediatrická populace

Ve dvou klinických studiích u dětských pacientů léčených deferasiroxem déle než 5 let nebylo zjištěno ovlivnění růstu a pohlavního vývoje (viz bod 4.4).

U pediatrických pacientů ve věku od 2 do 5 let je průjem hlášený častěji než u starších pacientů.

Renální tubulopatie byla hlášena především u dětí a dospívajících s beta-talasemií léčených deferasiroxem. Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno velké množství případů metabolické acidózy, která se vyskytla u dětí v souvislosti s Fanconiho syndromem.

Zejména u dětí a u dospívajících byla hlášena akutní pankreatitida.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy předávkování (2-3násobek předepsané dávky po několik týdnů). Jeden případ vyústil v subklinickou hepatitidu, která ustoupila po přerušení podávání. Jednorázové dávky 80 mg/kg deferasiroxu dispergovatelné tablety (odpovídá dávce 56 mg/kg, potahované tablety) u nadměrné zátěže železem pacientů s talasemií byly příčinou mírné nauzey a průjmu.

Akutní projevy předávkování mohou zahrnovat nauzeu, zvracení, bolesti hlavy a průjem. Léčba předávkování může spočívat ve vyvolání zvracení nebo ve výplachu žaludku a v symptomatické léčbě.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky tvořící cheláty s železem, ATC kód: V03AC03

Mechanismus účinku

Deferasirox je perorálně účinná chelatační látka, která je vysoce selektivní pro trojmocné železo. Je to trojvazné chelatační činidlo, které váže železo s vysokou afinitou v poměru 2 : 1. Deferasirox podporuje vylučování železa, a to převážně do stolice. Deferasirox má malou afinitu k zinku a mědi, a nepůsobí proto trvalý pokles hladin těchto kovů v séru.

Farmakodynamické účinky

V bilanční metabolické studii železa provedené u dospělých pacientů trpících thalésemií s nadměrnou zátěží železa indukoval deferasirox (dispergovatelné tablety) v denních dávkách 10, 20 a 40 mg/kg v průměru čisté vyloučení železa 0,119; 0,329 a 0,445 mg Fe/kg tělesné hmotnosti a den.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie klinické účinnosti byly provedeny u deferasiroxu (dispergovatelné tablety).

Deferasirox byl studován u 411 dospělých (ve věku ≥ 16 let) a 292 dětských pacientů (ve věku od 2 do < 16 let) s chronickým přetížením organismu železem v důsledku krevních transfuzí. Z dětských pacientů bylo 52 ve věku od 2 do 5 let. Mezi základní onemocnění, která vyžadovala transfuze, patřila beta-talasemie, srpkovitá anemie a jiné kongenitální a získané anemie (myelodysplastický syndrom, Diamond-Blackfanův syndrom, aplastická anemie a jiné velmi vzácné anemie).

Denní léčba deferasiroxem (dispergovatelné tablety) dávkami 20 a 30 mg/kg po dobu jednoho roku dospělým, kteří dostávali opakovaně transfuze, a dětským pacientům s beta-talásemií měla za následek snížení indikátorů celkového železa v organismu; koncentrace železa v játrech byla v průměru snížena o 0,4 a 8,9 mg/g jater (suchá hmotnost biopsicky získané tkáně), sérový feritin poklesl v průměru přibližně o 36 a 926 mikrogramů/l. Při těchto stejných dávkách byly poměry vyloučeného železa : příjmu železa 1,02 (udávající netto bilanci železa) a 1,67 (udávající hodnotu netto odstraněného železa). U pacientů s nadměrnou zátěží železem s jinými anemiemi vyvolal deferasirox podobné terapeutické odpovědi. Denní dávky 10 mg/kg (dispergovatelné tablety) po dobu jednoho roku by mohly udržovat hladinu železa v játrech a sérového feritinu a indukovat vyrovnanou bilanci železa u pacientů dostávajících transfuze jen vzácně nebo těch, kteří dostávají výměnné transfuze. Sledování jednou měsíčně stanovených hodnot sérového feritinu odráží změny koncentrace železa v játrech a ukazuje, že trendy sérového feritinu mohou být použity k monitorování léčebné odpovědi. Omezené klinické údaje (29 pacientů s normální srdeční funkcí na počátku) získané při použití MRI naznačují, že při léčbě deferasiroxem v dávkách 10 až 30 mg/kg/den (dispergovatelné tablety) po dobu jednoho roku může také dojít ke snížení hladiny železa v srdci (v průměru MRI T2* bylo zvýšeno z 18,3 na 23,0 milisekundy).

Hlavní analýza pivotní srovnávací studie u 586 pacientů s beta-talásemií a přetížením železem způsobeným transfuzí neprokázala non-inferioritu deferasiroxu dispergovatelné tablety oproti deferoxaminu v analýze celkové populace pacientů. V post-hoc analýze této studie u podskupiny pacientů s koncentrací železa v játrech ≥ 7 mg Fe/g sušiny léčených deferasiroxem dispergovatelné tablety (20 a 30 mg/kg) nebo deferoxaminem (35 až ≥ 50 mg/kg) byla non-inferiorní kritéria dosažena. U pacientů s koncentrací železa v játrech < 7 mg Fe/g sušiny léčených deferasiroxem (dispergovatelné tablety) (5 a 10 mg/kg) nebo deferoxaminem (20 až 35 mg/kg) však non-inferiorita nebyla prokázána vzhledem k nerovnováze v dávkování obou chelatačních látek. Tato nerovnováha vznikla, protože pacientům léčeným deferoxaminem bylo dovoleno setrvat na původní podávané dávce, i když ta byla vyšší než dávka stanovená protokolem. Této pivotní studie se účastnilo 56 pacientů ve věku pod 6 let, z nichž 28 dostávalo deferasirox (dispergovatelné tablety).

Z předklinických i klinických studií se zdá, že deferasirox dispergovatelné tablety je stejně účinný jako deferoxamin, pokud je používán v poměru dávek 2 : 1 (tj. dávka deferasiroxu dispergovatelné tablety je aritmetickou polovinou dávky deferoxaminu). Pro deferasirox potahované tablety platí poměr dávek 3:1 (tj. dávka deferasiroxu potahované tablety je aritmetickou jednou třetinou dávky deferoxaminu). Toto doporučené dávkování však nebylo v klinickém hodnocení prospektivně vyhodnoceno.

Dále, u pacientů s koncentrací železa v játrech ≥ 7 mg Fe/g sušiny s různými vzácnými anemiemi nebo srpkovitou anemií, deferasirox dispergovatelné tablety v dávce do 20 a 30 mg/kg způsobil pokles koncentrace železa v jaterní tkáni a sérového feritinu srovnatelný s poklesem u pacientů s beta-talasemií.

V 5leté observační studii, které se účastnilo 267 dětí ve věku 2 až <6 let (v době náboru) s transfuzemi podmíněnou hemosiderózou léčených deferasiroxem, nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnosti a snášenlivosti přípravku Exjade u dětských pacientů ve věku 2 až <6 let oproti celkové dospělé či starší pediatrické populaci, včetně zvýšení hladiny sérového kreatininu o >33 % při ≥ 2 po sobě jdoucích měřeních, někdy nad horní hranici normálního rozmezí (3,1 %) a hodnoty alanin-aminotransferázy (ALT) více než 5násobně převyšující horní hranici normálních hodnot (4,3 %). U 145 pacientů, kteří dokončili studii, byly hlášeny zvýšené hodnoty ALT o 20,0 % a aspartát aminotransferázy o 8,3 %.

V klinické studii týkající se bezpečnosti deferasiroxu potahované a dispergovatelné tablety bylo léčeno po dobu 24 týdnů 173 dospělých a pediatrických pacientů se syndromem talasémie závislé na podávání krevních transfuzí nebo s myelodysplastickým syndromem. Byl pozorován srovnatelný bezpečnostní profil pro potahované i pro dispergovatelné tablety.

U pacientů se syndromy talasémie nezávislé na podávání krevních transfuzí a s přetížením železem byla léčba deferasiroxem dispergovatelné tablety hodnocena v 1leté, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii. Studie porovnávala účinnost dvou různých režimů deferasiroxu dispergovatelné tablety (počáteční dávky 5 a 10 mg/kg/den, 55 pacientů v každém rameni) a srovnávacího ramene s placebem (56 pacientů). Do studie bylo zařazeno 145 dospělých a 21 pediatrických pacientů. Primárním parametrem účinnosti byla změna koncentrace železa v játrech (LIC) od výchozího stavu po 12 měsících léčby. Jedním ze sekundárních parametrů účinnosti byla změna sérového feritinu mezi výchozím stavem a čtvrtým čtvrtletím. Při počáteční dávce 10 mg/kg/denně vedlo podávání deferasiroxu dispergovatelné tablety ke snížení parametrů celkové hladiny železa v těle. V průměru došlo ke snížení koncentrace železa v játrech o 3,80 mg Fe/g suché hmotnosti u pacientů léčených deferasiroxem dispergovatelné tablety (s počáteční dávkou 10 mg/kg/den) a zvýšení o 0,38 mg Fe/g suché hmotnosti u pacientů léčených placebem ($p<0,001$). Sérový feritin v průměru poklesl o 222,0 $\mu\text{g/l}$ u pacientů léčených deferasiroxem dispergovatelné tablety (s počáteční dávkou 10 mg/kg/den) a vzrostl o 115 $\mu\text{g/l}$ u pacientů léčených placebem ($p<0,001$).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem EXJADE u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě chronického přetížení železem vyžadující chelatační terapii (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek EXJADE potahované tablety představuje vyšší biologickou dostupnost v porovnání s EXJADE dispergovatelné tablety. Po stabilitní úpravě byla léková forma potahovaná tableta (360 mg) ekvivalentní k EXJADE dispergovatelné tablety (500 mg), s ohledem na průměr plochy pod křivkou koncentrace léčiva v krvi (AUC), za podmínek nalačno. C_{max} se zvýšila o 30 % (90 % CI: 20,3 % - 40,0 %); nicméně analýza klinické expozice/odpovědi neprokázala klinicky významné účinky uvedeného navýšení.

Absorpce

Deferasirox (dispergovatelné tablety) je absorbován po perorálním podání a střední doba (medián) k dosažení maximální koncentrace v plazmě (t_{max}) je přibližně 1,5 až 4 hodiny. Absolutní biologická dostupnost (AUC) deferasiroxi (dispergovatelné tablety) je v porovnání s intravenózní dávkou přibližně 70 %. Absolutní biologická dostupnost potahovaných tablet nebyla stanovena. Biologická dostupnost deferasiroxi ve formě potahovaných tablet byla o 36 % vyšší než u lékové formy dispergovatelné tablety.

Ze studie zkoumající vliv potravy, zahrnující podávání potahovaných tablet zdravým dobrovolníkům za podmínek nalačno a dále v kombinaci s potravou s nízkým obsahem tuku (obsahu tuku < 10 % kalorií) nebo s vysokým obsahem tuku (obsah tuku > 50 % kalorií), se zjistilo, že AUC a C_{max} se mírně snížily u jídla s nízkým obsahem tuku (o 11 % a 16 %). Po tučném jídle došlo naopak ke zvýšení AUC a C_{max} (o 18 % a 29 %). Je tedy pravděpodobné, že ke zvýšení C_{max} dochází v důsledku změny ve složení a navíc vzhledem k vlivu tučného jídla, a proto se doporučuje užívat potahované tablety buď na lačný žaludek nebo pouze s lehkým jídlem.

Distribuce

Deferasirox je silně vázán na plazmatické proteiny (99 %), téměř výlučně na sérový albumin a má malý distribuční objem, u dospělých přibližně 14 litrů.

Biotransformace

Hlavní metabolickou cestou deferasiroxi je glukuronidace s následným vylučováním do žluči. Ve střevě dochází pravděpodobně k dekonjugaci glukuronidů a následné reabsorpci (enterohepatální cyklus), ve studii se zdravými dobrovolníky mělo podávání kolestyraminu po podání jedné dávky deferasiroxi za následek 45% pokles expozice deferasiroxi (AUC).

Glukuronidace deferasiroxi probíhá převážně za účasti UGT1A1 a v menším rozsahu UGT1A3. Metabolismus deferasiroxi katalyzovaný cytochromem CYP450 (oxidační) je u lidí minimální (přibližně 8 %). Nebyl pozorován žádný důkaz o indukci nebo inhibici enzymů po podání terapeutických dávek. Inhibice metabolismu deferasiroxi hydroxyureou nebyla *in vitro* pozorována.

Eliminace

Deferasirox a jeho metabolity jsou primárně vylučovány stolicí (84 % dávky). Vylučování deferasiroxi ledvinami je minimální (8 % dávky). Průměrný eliminační poločas ($t_{1/2}$) se pohybuje v rozmezí 8 až 16 hodin. Na vylučování deferasiroxi žlučí se podílejí transportéry MRP2 a MXR (BCRP).

Linearita/nelinearita

C_{max} a AUC_{0-24h} deferasiroxi stoupá přibližně lineárně s dávkou za rovnovážného stavu. Při opakovaném podávání se expozice zvyšuje kumulacním faktorem 1,3 až 2,3.

Charakteristika u pacientů

Děti

Celková expozice deferasiroxem u dospívajících (12 až ≤ 17 let) a dětí (2 až < 12 let) po jednorázovém podání a opakovaných dávkách byla nižší než u dospělých pacientů. U dětí mladších než 6 let byla expozice o 50 % nižší než u dospělých. Vzhledem k tomu, že dávkování je upravováno individuálně podle terapeutické odpovědi, nedá se očekávat, že by toto zjištění mělo klinické důsledky.

Pohlaví

Ženy mají mírně nižší clearance (o 17,5 %) deferasiroxu ve srovnání s muži. Protože dávkování je upravováno individuálně podle odpovědi, nedá se očekávat, že by toto zjištění mělo klinické důsledky.

Starší pacienti

U starších pacientů (65 let a více) nebyla farmakokinetika deferasiroxu studována.

Porucha funkce ledvin a jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla farmakokinetika deferasiroxu studována. Zvýšením aminotransferáz až do pětinasobku horní hranice normálu nebyla farmakokinetika deferasiroxu ovlivněna.

V klinickém hodnocení s jednotlivými dávkami 20 mg/kg deferasiroxu dispergovatelné tablety byla v porovnání se subjekty s normální funkcí jater průměrná expozice zvýšena o 16 % u subjektů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) a o 76 % u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B). Průměrná hodnota C_{max} deferasiroxu u subjektů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater byla zvýšena o 22 %. U jednoho subjektu s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) byla expozice zvýšena 2,8krát (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Hlavními nálezy byla renální toxicita a zákal oční čočky (katarakta). Podobné nálezy byly pozorovány u novorozenců a nedospělých zvířat. Renální toxicita je dávana do souvislosti především s nedostatkem železa u zvířat, která před podáním přípravku nebyla vystavena nadměrné zátěži železem.

Testy genotoxicity byly *in vitro* negativní (Amesův test, test chromozomální aberace) zatímco deferasirox *in vivo* vyvolával při letální dávce u potkanů, kteří nebyli vystaveni zátěži železem, tvorbu mikronukleolů v kostní dřeni, avšak nikoli v játrech. Žádný takovýto účinek nebyl pozorován u potkanů s předchozí zátěží železem. Pokud byl deferasirox aplikován potkanům po dobu 2 let a transgenickým p53+/- heterozygotním myším po dobu 6 měsíců, nebyl kancerogenní.

Potenciál reprodukční toxicity byl hodnocen u potkanů a králíků. Deferasirox nebyl teratogenní, ale při vysokých dávkách, které byly vysoce toxické pro samice potkanů bez nadměrné zátěže železem, vyvolal zvýšený výskyt změn skeletu a mrtvě narozených mláďat. Deferasirox neměl jiné účinky na fertilitu nebo reprodukci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza
Krospovidon
Povidon K30
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Poloxamer 188

Potahová vrstva tablety:

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 4000
Mastek
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistry.

Balení obsahuje 30 nebo 90 potahovaných tablet. Vícečetné balení obsahuje 300 (10 balení po 30) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EXJADE 90 mg potahované tablety

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg potahované tablety

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg potahované tablety

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28.srpna 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 18.dubna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberk
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci musí informovat Evropskou agenturu pro léčivé přípravky a CHMP o výsledcích sledovacího programu v každém členském státě.

Kromě požadavků uvedených v legislativě je nutno příslušné kompetentní autoritě hlásit přednostně a také v souhrnných zprávách popsaných výše následující závažné nežádoucí účinky:

- Vzestup jaterních enzymů > 10x ULN
- Závažný vzestup kreatininu
- Výsledky biopsie ledvin, jsou-li k dispozici
- Katarakty
- Ztrátu sluchu
- Žlučové kameny

Před uvedením přípravku EXJADE na trh v každém členském státě je držitel rozhodnutí o registraci povinen se dohodnout na obsahu a formě vzdělávacího programu, včetně komunikačních médií, distribučních způsobů a na případných dalších aspektech programu, ve spolupráci se Státním ústavem kontroly léčiv (SÚKL).

Podstatou vzdělávacího programu je informovat zdravotnické pracovníky a pacienty, a tím minimalizovat riziko:

- Nesprávného dávkování a biologického monitorování,
- Chyb v medikaci z důvodu přechodu mezi jednotlivými lékovými formami (dispergovatelné a potahované tablety).

Držitel rozhodnutí o registraci je povinen zajistit, aby v každém členském státě, kde bude přípravek EXJADE uveden na trh, byly všem pacientům (užívající EXJADE) i zdravotním pracovníkům, kteří budou předepisovat a vydávat přípravek EXJADE, poskytnuty s tímto vzdělávacím balíčkem pro obě lékové formy a pro všechny indikace:

- Vzdělávací materiály pro lékaře
- Informační balíček pro pacienta

Další pravidelné informace budou poskytnuty po uvedení přípravku na trh, a to zejména v případě, že dojde k podstatným bezpečnostním změnám vedoucím k aktualizaci vzdělávacích materiálů.

Držitel rozhodnutí o registraci je povinen používat odlišný vzhled pro krabičky, blistry a tablety, a to u obou lékových forem (dispergovatelné a potahované tablety).

Informace pro lékaře musí obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příručku pro zdravotnické pracovníky

Příručka pro zdravotnické pracovníky musí obsahovat následující klíčové prvky:

- Popis dostupných lékových forem deferasiroxu
 - Rozdílné dávkovací režimy
 - Rozdílné způsoby podání
 - Převodní tabulka dávek při přechodu z jedné lékové formy na druhou
- Doporučené dávkování a pravidla pro zahájení léčby
- Nutnost monitorovat sérový feritin měsíčně
- Informaci, že deferasirox způsobuje u některých pacientů zvýšení sérového kreatininu
 - Nutnost monitorovat sérový kreatinin
 - Dvakrát před zahájením léčby
 - Každý týden během prvního měsíce po zahájení léčby nebo při změně léčby
 - Dále měsíčně
 - Nutnost snížit dávku o 10 mg/kg, pokud sérový kreatinin vzroste:
 - Dospělí: > 33% nad výchozí hodnotu a clearance kreatininu klesne pod spodní hranici normálu (LLN 90 ml/min)
 - Děti: buď vzestup nad horní hranici normálu (ULN) nebo pokles clearance kreatininu pod LLN při dvou po sobě jdoucích návštěvách
 - Nutnost přerušit léčbu po snížení dávky, pokud sérový kreatinin stoupá:
 - Dospělí a děti: zůstává o > 33% nad výchozí hodnotou nebo clearance kreatininu je nižší než LLN (90 ml/min)
 - Nutnost zvážit biopsii ledvin:
 - Je-li sérový kreatinin zvýšen a byla-li zjištěna další abnormalita (např. proteinurie, známky Fanconiho syndromu)

- Důležitost měření clearance kreatininu
- Stručný přehled metod pro měření clearance kreatininu
- Informaci o možném zvýšení sérových aminotransferáz vyskytujícím se u pacientů léčených přípravkem EXJADE
 - Nutnost stanovení jaterních funkčních testů před léčbou a poté v měsíčních intervalech nebo častěji, je-li to klinicky indikováno
 - Nepředepisovat pacientům s preexistujícím onemocněním jater
 - Nutnost přerušit léčbu, zjistí-li se persistující nebo progresivní zvýšení jaterních enzymů
- Nutnost ročního vyšetření sluchu a zraku
- Nutnost pomocné tabulky zdůrazňující stanovení sérového kreatininu před léčbou, clearance kreatininu, proteinurie, jaterních enzymů, feritinu, jako:

Před zahájením léčby	
Sérový kreatinin ve Dni - X	Hodnota 1
Sérový kreatinin ve Dni - Y	Hodnota 2

X a Y jsou dny (které je nutno určit), kdy je nutno provést stanovení před zahájením léčby.

- Doporučení pro léčbu pacientů se syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí (NTDT):
 - Informace o tom, že pro NTDT pacienty je doporučen pouze jeden cyklus léčby
 - Doporučené dávkování a pravidla pro zahájení léčby
 - Pravidla pro ukončení, pokud je dosaženo cílových koncentrací železa v játrech a feritinu v séru
 - Pravidla pro minimalizaci rizika nadměrné chelatace
 - Upozornění o nezbytnosti pečlivého sledování koncentrací železa v játrech a feritinu v séru u pediatrické populace
 - Upozornění na bezpečnostní důsledky dlouhodobé léčby u pediatrické populace

Před uvedením deferasiroxu potahované tablety na trh obdrží zdravotničtí pracovníci úvodní oznamovací dopis:

- Lékárníci – dopis detailně popisující přechod mezi 2 lékovými formami
- Předepisující lékař - dopis včetně následujících dokumentů:
 - Příručka informující předepisujícího lékaře o přechodu mezi oběma lékovými formami s cílem podchytit významné potenciální riziko chyb v medikaci deferasiroxu.
 - Příručka informující pacienta o možné existenci dvou lékových forem na trhu EU a rozdíly týkající se způsobu jejich podání s cílem podchytit významné potenciální riziko chyb v medikaci deferasiroxu.

Předepisující lékaři a lékárníci budou navíc informováni prostřednictvím zvláštního dopisu i ohledně lhůt týkajících se stažení přípravku EXJADE dispergovatelné tablety z trhu EU.

Informační balíček pro pacienta má obsahovat:

- Příbalovou informaci pro pacienta
- Příručku pro pacienta

Příručka pro pacienta musí

zahrnovat následující klíčové informace:

- Informaci o nutnosti pravidelného sledování sérového kreatininu, clearance kreatininu, proteinurie, jaterních enzymů, feritinu a termínech sledování
- Informaci, že může být požadována biopsie ledvin, pokud se vyskytnou závažné abnormality ledvin
- Dostupnost různých lékových forem a jejich hlavní rozdíly (tj. odlišné dávkování, druhy způsobů podání zejména v kombinaci s jídlem)

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Neintervennční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Za účelem posouzení dlouhodobé expozice a bezpečnosti deferasiroxu ve formě dispergovatelných a potahovaných tablet, držitel rozhodnutí o registraci musí provést observační kohortovou studii u pediatrických pacientů s talasemií nezávislou na transfuzích ve věku 10 let a více, u nichž je deferoxamin kontraindikovaný nebo nevhodný, na základě protokolu schváleného CHMP. Zpráva o klinické studii má být předložena do:	červen 2021
Intervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Za účelem posouzení bezpečnosti deferasiroxu ve formě potahovaných tablet u pediatrické populace (zejména jsou-li tablety rozdrceny), držitel rozhodnutí o registraci je povinen provést a předložit výsledky bezpečnostní studie prováděné v souladu se schváleným protokolem. Zpráva o klinické studii má být předložena do:	červen 2021

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EXJADE 125 mg dispergovatelné tablety
deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje deferasiroxum 125 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Dispergovatelné tablety

28 dispergovatelných tablet
84 dispergovatelných tablet
252 dispergovatelných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Přípravek užívejte nalačno.

Před užitím rozpusťte ve vodě nebo ovocné šťávě. Tablety nepolykejte celé, ani je nekousejte.

Perorální podání.



6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/356/001	28 dispergovatelných tablet
EU/1/06/356/002	84 dispergovatelných tablet
EU/1/06/356/007	252 dispergovatelných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

EXJADE 125 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

EXJADE 125 mg dispergovatelné tablety
deferasiroxum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EXJADE 250 mg dispergovatelné tablety
deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje deferasiroxum 250 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Dispergovatelné tablety

28 dispergovatelných tablet
84 dispergovatelných tablet
252 dispergovatelných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Přípravek užívejte nalačno.

Před užitím rozpusťte ve vodě nebo ovocné šťávě. Tablety nepolykejte celé, ani je nekousejte.

Perorální podání.



6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/356/003	28 dispergovatelných tablet
EU/1/06/356/004	84 dispergovatelných tablet
EU/1/06/356/008	252 dispergovatelných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

EXJADE 250 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

EXJADE 250 mg dispergovatelné tablety
deferasiroxum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA JEDNOHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EXJADE 500 mg dispergovatelné tablety
deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje deferasiroxum 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Dispergovatelné tablety

28 dispergovatelných tablet
84 dispergovatelných tablet
252 dispergovatelných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Přípravek užívejte nalačno.

Před užitím rozpusťte ve vodě nebo ovocné šťávě. Tablety nepolykejte celé, ani je nekousejte.

Perorální podání.



6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/356/005	28 dispergovatelných tablet
EU/1/06/356/006	84 dispergovatelných tablet
EU/1/06/356/009	252 dispergovatelných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

EXJADE 500 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (zahrnující blue box)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EXJADE 500 mg dispergovatelné tablety
deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje deferasiroxum 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Dispergovatelné tablety

Vícečetné balení: 294 (3 balení po 98) dispergovatelných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Přípravek užívejte nalačno.

Před užitím rozpusťte ve vodě nebo ovocné šťávě. Tablety nepolykejte celé, ani je nekousejte.

Perorální podání.



6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/356/010

294 (3 balení po 98) dispergovatelných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

EXJADE 500 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VLOŽENÁ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (bez blue boxu)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EXJADE 500 mg dispergovatelné tablety
deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje deferasiroxum 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Dispergovatelné tablety

98 dispergovatelných tablet. Část vícečetného balení. Nemůže být prodávána samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Přípravek užívejte nalačno.

Před užitím rozpusťte ve vodě nebo ovocné šťávě. Tablety nepolykejte celé, ani je nekousejte.

Perorální podání.



6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/356/010

294 (3 balení po 98) dispergovatelných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

EXJADE 500 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

EXJADE 500 mg dispergovatelné tablety
deferasiroxum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA JEDNOHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exjade 90 mg potahované tablety

deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 90 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/356/011	30 potahovaných tablet
EU/1/06/356/012	90 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

EXJADE 90 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

ŠTÍTEK NA VÍCEČETNÉM BALENÍ (zahrnující blue box)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exjade 90 mg potahované tablety

deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 90 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

Vícečetné balení: 300 (10 balení po 30) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/356/013

300 (10 balení po 30) potahované tablety

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Exjade 90 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VLOŽENÁ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (bez blue boxu)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Exjade 90 mg potahované tablety

deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 90 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety

30 potahovaných tablet. Část vícečetného balení. Nemůže být prodávána samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/356/013

300 (10 balení po 30) potahované tablety

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Exjade 90 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

EXJADE 90 mg potahované tablety
deferasiroxum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA JEDNOHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exjade 180 mg potahované tablety

deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 180 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/356/014	30 potahovaných tablet
EU/1/06/356/015	90 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

EXJADE 180 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

ŠTÍTEK NA VÍCEČETNÉM BALENÍ (zahrnující blue box)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exjade 180 mg potahované tablety

deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 180 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

Vícečetné balení: 300 (10 balení po 30) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/356/016

300 (10 balení po 30) potahované tablety

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Exjade 180 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VLOŽENÁ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (bez blue boxu)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exjade 180 mg potahované tablety

deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 180 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

30 potahovaných tablet. Část vícečetného balení. Nemůže být prodávána samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/356/016

300 (10 balení po 30) potahované tablety

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Exjade 180 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

EXJADE 180 mg potahované tablety
deferasiroxum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA JEDNOHO BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Exjade 360 mg potahované tablety

deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 360 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/356/017	30 potahovaných tablet
EU/1/06/356/018	90 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

EXJADE 360 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**ŠTÍTEK NA VÍCEČETNÉM BALENÍ (zahrnující blue box)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Exjade 360 mg potahované tablety

deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 360 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety

Vícečetné balení: 300 (10 balení po 30) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/356/019

300 (10 balení po 30) potahované tablety

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Exjade 360 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VLOŽENÁ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (bez blue boxu)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Exjade 360 mg potahované tablety

deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 360 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety

30 potahovaných tablet. Část vícečetného balení. Nemůže být prodávána samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/356/019

300 (10 balení po 30) potahované tablety

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Exjade 360 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

EXJADE 360 mg potahované tablety
deferasiroxum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

EXJADE 125 mg dispergovatelné tablety

EXJADE 250 mg dispergovatelné tablety

EXJADE 500 mg dispergovatelné tablety

Deferasiroxum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán pouze Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je EXJADE a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete EXJADE užívat
3. Jak se EXJADE užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak EXJADE uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je EXJADE a k čemu se používá

Co je EXJADE

EXJADE obsahuje léčivou látku nazývanou deferasirox. Je to chelátor železa, což je přípravek používaný k odstranění nadměrného množství železa z organismu (nazýváno také nadměrná zátěž železem). Vychytává a odstraňuje nadbytek železa, který se vylučuje převážně stolicí.

K čemu se EXJADE používá

Opakované krevní transfuze mohou být nezbytné u pacientů s různými typy anémie (chudokrevnosti), např. talasemií, srpkovitou anemií nebo myelodysplastickým syndromem (MDS). Opakované transfuze mohou být příčinou nadměrného ukládání železa. Je to proto, že krev obsahuje železo a Vaše tělo neumí přirozeným způsobem odstraňovat přebytek železa, který dostáváte při krevních transfuzích. U pacientů se syndromy talasemie nezávislými na podávání krevních transfuzí může v průběhu času také dojít k přetížení železem, a to především v důsledku zvýšeného vstřebávání železa z potravy v reakci na nízký počet krevních buněk. Časem může nadbytek železa poškodit důležité orgány, např. játra a srdce. Léčivé přípravky nazývané chelátory železa jsou používány k odstranění nadbytku železa a ke snížení rizika, které je příčinou poškození orgánů.

EXJADE se používá k léčbě nadměrné zátěže železem způsobené častými krevními transfuzemi u pacientů s beta-talasemií major ve věku 6 let a starších.

EXJADE se také používá k léčbě nadměrné zátěže železem, je-li léčba deferoxaminem kontraindikována nebo není vhodná, u pacientů s beta-talasemií major s nadměrnou zátěží železem způsobenou občasnými krevními transfuzemi, u pacientů s jinými typy anemií a u dětí ve věku 2 až 5 let.

EXJADE se také používá k léčbě pacientů ve věku od 10 let s přetížením železem souvisejícím se syndromy talasemie, kteří však nejsou závislí na transfuzích a léčba deferoxaminem je u nich kontraindikována nebo nevhodná.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek EXJADE užívat

Neužívejte přípravek EXJADE

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku deferasirox nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud se Vás toto týká, **řekněte to svému lékaři dříve, než začnete EXJADE užívat**. Jestliže si myslíte, že můžete být alergický(á), požádejte svého lékaře o radu.
- jestliže trpíte středně těžkým až těžkým onemocněním ledvin.
- jestliže užíváte jakýkoli jiný chelátor železa.

Přípravek EXJADE se nedoporučuje

- pokud máte pokročilé stadium myelodysplastického syndromu (MDS: snížená tvorba krvinek v kostní dřeni) nebo pokročilý stav zhoubného nádorového onemocnění.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku EXJADE se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže trpíte onemocněním ledvin nebo jater.
- jestliže máte srdeční potíže způsobené přetížením železem.
- jestliže zpozorujete významné snížení množství moči (příznak problémů s ledvinami).
- jestliže se u Vás objeví závažná vyrážka, nebo obtíže při dýchání a závratě nebo otoky, hlavně obličeje a krku (příznaky závažné alergické reakce, viz též bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže zpozorujete kombinaci příznaků: vyrážka, zarudnutí kůže, puchýřky v oblasti rtů, očí nebo ústní dutiny, olupování kůže, vysoká horečka, příznaky podobné chřipce, zvětšené lymfatické uzliny (příznaky závažné kožní reakce, viz též bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže zpozorujete kombinaci ospalosti, bolesti v horní pravé části břicha, zežloutnutí kůže, očního bělma a tmavou moč (příznaky problémů s játry).
- jestliže zvracíte krev a/nebo máte tmavou stolicí.
- jestliže máte časté bolesti břicha, především po jídle nebo po užití přípravku EXJADE.
- jestliže Vás často pálí žába.
- pokud máte ve Vašich krevních testech nízký počet krevních destiček nebo bílých krvinek.
- jestliže máte rozmazané vidění.
- jestliže máte průjem nebo zvracíte.

Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, řekněte to okamžitě svému lékaři.

Sledování léčby přípravkem EXJADE

Během léčby Vám budou prováděny pravidelné testy krve a moči. Testy budou sledovat množství železa ve Vašem těle (hladina *feritinu* v krvi) za účelem zjištění účinku léčby přípravkem EXJADE. Testy budou také monitorovat funkci Vašich ledvin (hladina kreatininu v krvi, přítomnost bílkovin v moči) a jaterní funkce (hladina aminotransferáz v krvi). Váš lékař může požadovat, abyste podstoupil(a) biopsii ledvin, jestliže má podezření na závažné poškození ledvin. Můžete podstoupit také MRI (vyšetření pomocí magnetické rezonance) k určení množství železa v játrech. Váš lékař bude brát v úvahu výsledky těchto testů při rozhodování o nejvhodnější dávce přípravku EXJADE a také při rozhodování o tom, kdy máte přípravek EXJADE přestat užívat.

Jako preventivní opatření bude každoročně během léčby prováděno vyšetření zraku a sluchu.

Další léčivé přípravky a EXJADE

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Především to zahrnuje:

- jiné chelátory železa, které se nesmí užívat spolu s přípravkem EXJADE,
- antacida (léky užívané k léčbě pálení žáhy) obsahující hliník, které se nesmějí užívat v tutéž dobu jako EXJADE,
- cyklosporin (užívaný k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu tělem nebo jiných onemocnění jako revmatoidní zánět kloubů nebo atopická dermatitida),
- simvastatin (užívaný ke snížení hladiny cholesterolu),
- léky proti bolesti nebo protizánětlivé léky (např. kyselinu acetylsalicylovou, ibuprofen, kortikosteroidy),
- perorální bisfosfonáty (užívané k léčbě osteoporózy),
- antikoagulancia (užívané k prevenci nebo léčbě krevních sraženin),
- hormonální antikoncepční přípravky (léky proti otěhotnění),
- bepridil, ergotamin (používaný k léčbě srdečních problémů a migrény),
- repaglinid (užívaný k léčbě cukrovky),
- rifampicin (užívaný k léčbě tuberkulózy),
- fenytoin, fenobarbital, karbamazepin (používané k léčbě epilepsie),
- ritonavir (užívaný k léčbě infekce virem HIV),
- paklitaxel (lék k léčbě rakoviny),
- theofylin (užívaný k léčbě respiračních onemocnění jako je astma),
- klozapin (užívaný k léčbě psychiatrických poruch jako je schizofrenie),
- tizanidin (užívaný k uvolnění napětí kosterního svalstva),
- kolestyramin (užívaný ke snížení hladiny cholesterolu v krvi).

Za účelem sledování krevních hladin některých výše uvedených léků mohou být nutná doplňující vyšetření.

Starší pacienti (ve věku 65 let a více)

Přípravek EXJADE mohou užívat lidé ve věku 65 let a starší ve stejné dávce jako ostatní dospělí. U starších pacientů se může projevit více nežádoucích účinků (zejména průjem) než u pacientů mladších. U starších pacientů má lékař pozorně sledovat nežádoucí účinky, které mohou vyžadovat úpravu dávkování.

Děti a dospívající

EXJADE mohou užívat děti dospívající léčení pravidelnými krevními transfuzemi ve věku od 2 let a děti a dospívající, kteří nejsou léčení pravidelnými krevními transfuzemi ve věku od 10 let. Protože děti rostou, lékař bude upravovat dávku.

EXJADE není vhodný pro děti do 2 let.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

EXJADE se nedoporučuje užívat během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Pokud v současné době užíváte perorální antikoncepci či antikoncepční náplasti k zabránění otěhotnění, je vhodné používat i další typ bariérové antikoncepce (např. kondom), protože přípravek EXJADE může snižovat účinnost perorální antikoncepce nebo antikoncepčních náplastí.

Během léčby přípravkem EXJADE se nedoporučuje kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Jestliže máte po užití přípravku EXJADE pocit závratí, neříd'te dopravní prostředek nebo neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje do doby, než se cítíte opět normálně.

EXJADE obsahuje laktosu

Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento lék užívat.

3. Jak se přípravek EXJADE užívá

Léčba přípravkem EXJADE bude sledována lékařem se zkušenostmi s léčbou nadměrné zátěže železem způsobené krevními transfuzemi.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik máte užívat přípravku EXJADE

Dávka přípravku EXJADE je odvozená od tělesné hmotnosti každého pacienta. Váš lékař Vám vypočítá dávku podle Vaší potřeby a řekne Vám, kolik tablet máte užívat každý den.

- Obvyklá denní dávka přípravku EXJADE dispergovatelné tablety při zahájení léčby je 20 mg na kilogram tělesné hmotnosti u pacientů dostávajících pravidelné krevní transfuze. Lékař Vám může doporučit, podle Vaší individuální potřeby, vyšší nebo nižší úvodní dávku.
- Obvyklá denní dávka přípravku EXJADE dispergovatelné tablety při zahájení léčby u pacientů nedostávajících pravidelné krevní transfuze je 10 mg na kilogram tělesné hmotnosti.
- Podle Vaší léčebné odpovědi může lékař později upravit Vaši léčbu na vyšší nebo nižší dávku.
- Maximální doporučená denní dávka přípravku EXJADE dispergovatelné tablety je 40 mg na kilogram tělesné hmotnosti u pacientů dostávajících pravidelné krevní transfuze, 20 mg na kilogram tělesné hmotnosti u dospělých pacientů nedostávajících pravidelné krevní transfuze a 10 mg na kilogram tělesné hmotnosti u dětí a dospívajících pacientů bez léčby pravidelnými krevními transfuzemi.

Deferasirox je k dispozici také v lékové formě „potahované tablety“. Pokud přecházíte z potahovaných tablet na dispergovatelné tablety, je nezbytná úprava dávkování.

Kdy máte přípravek EXJADE užívat

- EXJADE užívejte jednou denně, každý den přibližně ve stejnou denní dobu.
- Užívejte přípravek EXJADE dispergovatelné tablety nalačno.
- Potom počkejte nejméně 30 minut do příjmu jakékoli potravy.

Užívání přípravku EXJADE ve stejnou dobu každý den Vám také pomůže zapamatovat si, kdy si máte vzít tabletu léku.

Jak EXJADE užívat:

- **Vhod'te** tabletu/y do sklenice vody nebo jablečné či pomerančové šťávy (100 až 200 ml).
- **Míchejte**, dokud se tableta/y úplně nerozpadne. Tekutina ve sklenici bude zakalená.
- **Vypijte** celý obsah sklenice. Poté přidejte trochu vody nebo šťávy k tomu, co ve sklenici zbylo, výsledný obsah zamíchejte a opět vypijte.

Nerozpouštějte tablety v šumivých nápojích nebo mléce.
Tablety nekousejte, nelámejte ani nedrt'te.
Nepolykejte tablety celé.



Jak dlouho budete přípravek EXJADE užívat

EXJADE užívejte každý den tak dlouho, jak Vám řekne lékař. Léčba je dlouhodobá, trvá měsíce nebo roky. Váš lékař bude pravidelně sledovat Váš zdravotní stav, aby kontroloval, zda má léčba požadovaný účinek (viz také bod 2: „Sledování Vaší léčby přípravkem EXJADE“).

Jestliže máte dotaz, jak dlouho budete EXJADE užívat, zeptejte se svého lékaře.

Jestliže jste užil(a) více přípravku EXJADE, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho přípravku EXJADE, nebo pokud někdo jiný náhodou užil Vaše tablety, kontaktujte ihned svého lékaře nebo se dostavte do nemocnice pro radu. Ukažte jim balení léku. Lékařský zákrok může být v této situaci nezbytný.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek EXJADE

Jestliže jste vynechal(a) dávku, vezměte si ji, jakmile si v příslušný den vzpomenete. Další dávku si vezměte tak, jak lék pravidelně užíváte. Nezdvojnásobujte následující dávku příští den, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu/y.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek EXJADE

Přípravek EXJADE nepřestávejte užívat, dokud Vám to lékař neřekne. Pokud přípravek přestanete užívat, nebude dále nadbytek železa odstraňován z Vašeho těla (viz také bod výše „Jak dlouho budete přípravek EXJADE užívat“).

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků jsou mírné až středně závažné a obvykle vymizí po několika dnech až týdnech léčby.

Některé nežádoucí účinky mohou být vážné a mohou vyžadovat okamžité lékařské ošetření.

Tyto nežádoucí účinky jsou méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí) nebo vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí).

- Jestliže se u Vás objeví závažná vyrážka nebo obtíže s dýcháním a závratě nebo otoky, zejména obličeje a hrdla (příznaky závažné alergické reakce),
- jestliže zpozorujete kombinaci příznaků: vyrážka, zarudnutí kůže, puchýřky v oblasti rtů, očí nebo úst, olupování kůže, vysoká horečka, příznaky podobné chřipce, zvětšené lymfatické uzliny (příznaky závažné kožní reakce),
- jestliže zaznamenáte významné snížení množství moči (známka problémů s ledvinami),
- jestliže zpozorujete kombinaci ospalosti, bolesti v horní pravé části břicha, zežloutnutí kůže nebo očního bělma a tmavou moč (příznaky problémů s játry),
- jestliže zvracíte krev a/nebo máte tmavou stolicí,
- jestliže máte časté bolesti břicha, především po jídle nebo po užití přípravku EXJADE,
- jestliže Vás často pálí žába,
- jestliže zpozorujete částečnou ztrátu zraku,
- jestliže trpíte silnou bolestí v horní části břicha (zánět slinivky břišní),

přestaňte užívat tento lék a řekněte to ihned svému lékaři.

Některé nežádoucí účinky by se mohly stát vážnými.

Tyto nežádoucí účinky jsou méně časté

- Pokud se u Vás objeví rozmazané nebo zamlžené vidění,
- Pokud u Vás dojde ke zhoršení sluchu,

řekněte to svému lékaři, co nejdříve to je možné.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- Poruchy ve funkčních testech ledvin.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Poruchy zažívání, např. pocit na zvracení, zvracení, průjem, bolesti břicha, nadýmání, zácpa, porucha trávení
- Vyrážka
- Bolest hlavy
- Neobvyklé výsledky funkčních testů jater
- Svědění
- Neobvyklé výsledky testů moči (bílkovina v moči)

Pokud je kterýkoli z těchto projevů závažný, řekněte to svému lékaři.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Závratě
- Horečka
- Bolest v krku
- Otoky rukou nebo nohou
- Změny zabarvení kůže
- Úzkost
- Poruchy spánku
- Únava

Pokud je kterýkoli z těchto projevů závažný, řekněte to svému lékaři.

Četnost není známá (z dostupných údajů nelze určit).

- Snížení počtu buněk zapojených do krevní srážlivosti (trombocytopenie), počtu červených krvinek (zhoršení anemie), počtu bílých krvinek (neutropenie) nebo počtu všech typů krevních buněk (pancytopenie)
- Padání vlasů
- Ledvinové kameny
- Snížený výdej moči
- Proděravění stěny žaludku nebo střeva, což může být bolestivé a způsobit pocit na zvracení
- Silná bolest horní části břicha (zánět slinivky břišní)
- Abnormální hladina kyseliny v krvi

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak EXJADE uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Neužívejte EXJADE, pokud si všimnete poškození nebo známek manipulace s přípravkem.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co EXJADE obsahuje

Léčivou látkou je deferasiroxum.

1 dispergovatelná tableta přípravku EXJADE 125 mg obsahuje deferasiroxum 125 mg.

1 dispergovatelná tableta přípravku EXJADE 250 mg obsahuje deferasiroxum 250 mg.

1 dispergovatelná tableta přípravku EXJADE 500 mg obsahuje deferasiroxum 500 mg.

Dalšími složkami jsou monohydrát laktosy, krospovidon typu A, povidon, natrium-lauryl-sulfát, mikrokryсталická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.

Jak EXJADE vypadá a co obsahuje toto balení

EXJADE je dodáván ve formě dispergovatelných tablet. Tablety jsou téměř bílé, kulaté a ploché.

- EXJADE 125 mg tablety jsou označeny „J 125“ na jedné straně a „NVR“ na druhé straně.
- EXJADE 250 mg tablety jsou označeny „J 250“ na jedné straně a „NVR“ na druhé straně.
- EXJADE 500 mg tablety jsou označeny „J 500“ na jedné straně a „NVR“ na druhé straně.

EXJADE 125 mg, 250 mg, 500 mg dispergovatelné tablety jsou k dispozici v krabičkách obsahující blistry s 28, 84 nebo 252 dispergovatelnými tabletami.

EXJADE 500 mg dispergovatelné tablety jsou také k dispozici ve vícečetných baleních obsahující 294 (3 balení po 98) dispergovatelných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení nebo síly přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

Výrobce

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
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. Pharma
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 26 37 82 555

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro uživatele

EXJADE 90 mg potahované tablety
EXJADE 180 mg potahované tablety
EXJADE 360 mg potahované tablety
Deferasiroxum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán pouze Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je EXJADE a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete EXJADE užívat
3. Jak se EXJADE užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak EXJADE uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je EXJADE a k čemu se používá

Co je EXJADE

EXJADE obsahuje léčivou látku nazývanou deferasirox. Je to chelátor železa, což je přípravek používaný k odstranění nadměrného množství železa z organismu (nazýváno také nadměrná zátěž železem). Vychytává a odstraňuje nadbytek železa, který se vylučuje převážně stolicí.

K čemu se EXJADE používá

Opakované krevní transfuze mohou být nezbytné u pacientů s různými typy anémie (chudokrevnosti), např. talasemií, srpkovitou anemií nebo myelodysplastickým syndromem (MDS). Opakované transfuze mohou být příčinou nadměrného ukládání železa. Je to proto, že krev obsahuje železo a Vaše tělo neumí přirozeným způsobem odstraňovat přebytek železa, který dostáváte při krevních transfuzích. U pacientů se syndromy talasemie nezávislými na podávání krevních transfuzí může v průběhu času také dojít k přetížení železem, a to především v důsledku zvýšeného vstřebávání železa z potravy v reakci na nízký počet krevních buněk. Časem může nadbytek železa poškodit důležité orgány, např. játra a srdce. Léčivé přípravky nazývané chelátory železa jsou používány k odstranění nadbytku železa a ke snížení rizika, které je příčinou poškození orgánů.

EXJADE se používá k léčbě nadměrné zátěže železem způsobené častými krevními transfuzemi u pacientů s beta-talasemií major ve věku 6 let a starších.

EXJADE se také používá k léčbě nadměrné zátěže železem, je-li léčba deferoxaminem kontraindikována nebo není vhodná, u pacientů s beta-talasemií major s nadměrnou zátěží železem způsobenou občasnými krevními transfuzemi, u pacientů s jinými typy anemií a u dětí ve věku 2 až 5 let.

EXJADE se také používá k léčbě pacientů ve věku od 10 let s přetížením železem souvisejícím se syndromy talasemie, kteří však nejsou závislí na transfuzích a léčba deferoxaminem je u nich kontraindikována nebo nevhodná.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek EXJADE užívat

Neužívejte přípravek EXJADE

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku deferasirox nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud se Vás toto týká, **řekněte to svému lékaři dříve, než začnete EXJADE užívat**. Jestliže si myslíte, že můžete být alergický(á), požádejte svého lékaře o radu.
- jestliže trpíte středně těžkým až těžkým onemocněním ledvin.
- jestliže užíváte jakýkoli jiný chelátor železa.

Přípravek EXJADE se nedoporučuje

- pokud máte pokročilé stadium myelodysplastického syndromu (MDS: snížená tvorba krvinek v kostní dřeni) nebo pokročilý stav zhoubného nádorového onemocnění.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku EXJADE se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže trpíte onemocněním ledvin nebo jater.
- jestliže máte srdeční potíže způsobené přetížením železem.
- jestliže zpozorujete významné snížení množství moči (příznak problémů s ledvinami).
- jestliže se u Vás objeví závažná vyrážka, nebo obtíže při dýchání a závratě nebo otoky, hlavně obličeje a krku (příznaky závažné alergické reakce, viz též bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže zpozorujete kombinaci příznaků: vyrážka, zarudnutí kůže, puchýřky v oblasti rtů, očí nebo ústní dutiny, olupování kůže, vysoká horečka, příznaky podobné chřipce, zvětšené lymfatické uzliny (příznaky závažné kožní reakce, viz též bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže zpozorujete kombinaci ospalosti, bolesti v horní pravé části břicha, zežloutnutí kůže, očního bělma a tmavou moč (příznaky problémů s játry).
- jestliže zvracíte krev a/nebo máte tmavou stolicí.
- jestliže máte časté bolesti břicha, především po jídle nebo po užití přípravku EXJADE.
- jestliže Vás často pálí žába.
- pokud máte ve Vašich krevních testech nízký počet krevních destiček nebo bílých krvinek.
- jestliže máte rozmazané vidění.
- jestliže máte průjem nebo zvracíte.

Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, řekněte to okamžitě svému lékaři.

Sledování léčby přípravkem EXJADE

Během léčby Vám budou prováděny pravidelné testy krve a moči. Testy budou sledovat množství železa ve Vašem těle (hladina *feritinu* v krvi) za účelem zjištění účinku léčby přípravkem EXJADE. Testy budou také monitorovat funkci Vašich ledvin (hladina kreatininu v krvi, přítomnost bílkovin v moči) a jaterní funkce (hladina aminotransferáz v krvi). Váš lékař může požadovat, abyste podstoupil(a) biopsii ledvin, jestliže má podezření na závažné poškození ledvin. Můžete podstoupit také MRI (vyšetření pomocí magnetické rezonance) k určení množství železa v játrech. Váš lékař bude brát v úvahu výsledky těchto testů při rozhodování o nejvhodnější dávce přípravku EXJADE a také při rozhodování o tom, kdy máte přípravek EXJADE přestat užívat.

Jako preventivní opatření bude každoročně během léčby prováděno vyšetření zraku a sluchu.

Další léčivé přípravky a EXJADE

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Především to zahrnuje:

- jiné chelátory železa, které se nesmí užívat spolu s přípravkem EXJADE,
- antacida (léky užívané k léčbě pálení žáhy) obsahující hliník, které se nesmějí užívat v tutéž dobu jako EXJADE,
- cyklosporin (užívaný k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu tělem nebo jiných onemocnění jako revmatoidní zánět kloubů nebo atopická dermatitida),
- simvastatin (užívaný ke snížení hladiny cholesterolu),
- léky proti bolesti nebo protizánětlivé léky (např. kyselinu acetylsalicylovou, ibuprofen, kortikosteroidy),
- perorální bisfosfonáty (užívané k léčbě osteoporózy),
- antikoagulancia (užívané k prevenci nebo léčbě krevních sraženin),
- hormonální antikoncepční přípravky (léky proti otěhotnění),
- bepridil, ergotamin (používaný k léčbě srdečních problémů a migrény),
- repaglinid (užívaný k léčbě cukrovky),
- rifampicin (užívaný k léčbě tuberkulózy),
- fenytoin, fenobarbital, karbamazepin (používané k léčbě epilepsie),
- ritonavir (užívaný k léčbě infekce virem HIV),
- paklitaxel (lék k léčbě rakoviny),
- theofylin (užívaný k léčbě respiračních onemocnění jako je astma),
- klozapin (užívaný k léčbě psychiatrických poruch jako je schizofrenie),
- tizanidin (užívaný k uvolnění napětí kosterního svalstva),
- kolestyramin (užívaný ke snížení hladiny cholesterolu v krvi).

Za účelem sledování krevních hladin některých výše uvedených léků mohou být nutná doplňující vyšetření.

Starší pacienti (ve věku 65 let a více)

Přípravek EXJADE mohou užívat lidé ve věku 65 let a starší ve stejné dávce jako ostatní dospělí. U starších pacientů se může projevit více nežádoucích účinků (zejména průjem) než u pacientů mladších. U starších pacientů má lékař pozorně sledovat nežádoucí účinky, které mohou vyžadovat úpravu dávkování.

Děti a dospívající

EXJADE mohou užívat děti a dospívající léčení pravidelnými krevními transfuzemi ve věku od 2 let a děti a dospívající, kteří nejsou léčení pravidelnými krevními transfuzemi ve věku od 10 let. Protože děti rostou, lékař bude upravovat dávku.

EXJADE není vhodný pro děti do 2 let.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

EXJADE se nedoporučuje užívat během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Pokud v současné době užíváte perorální antikoncepci či antikoncepční náplasti k zabránění otěhotnění, je vhodné používat i další typ bariérové antikoncepce (např. kondom), protože přípravek EXJADE může snižovat účinnost perorální antikoncepce nebo antikoncepčních náplastí.

Během léčby přípravkem EXJADE se nedoporučuje kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Jestliže máte po užití přípravku EXJADE pocit závratí, neříd'te dopravní prostředek nebo neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje do doby, než se cítíte opět normálně.

3. Jak se přípravek EXJADE užívá

Léčba přípravkem EXJADE bude sledována lékařem se zkušenostmi s léčbou nadměrné zátěže železem způsobené krevními transfuzemi.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik máte užívat přípravku EXJADE

Dávka přípravku EXJADE je odvozená od tělesné hmotnosti každého pacienta. Váš lékař Vám vypočítá dávku podle Vaší potřeby a řekne Vám, kolik tablet máte užívat každý den.

- Obvyklá denní dávka přípravku EXJADE potahované tablety při zahájení léčby je 14 mg na kilogram tělesné hmotnosti u pacientů dostávajících pravidelné krevní transfuze. Lékař Vám může doporučit, podle Vaší individuální potřeby, vyšší nebo nižší úvodní dávku.
- Obvyklá denní dávka přípravku EXJADE potahované tablety při zahájení léčby u pacientů nedostávajících pravidelné krevní transfuze je 7 mg na kilogram tělesné hmotnosti.
- Podle Vaší léčebné odpovědi může lékař později upravit Vaši léčbu na vyšší nebo nižší dávku.
- Maximální doporučená denní dávka přípravku EXJADE potahované tablety je:
 - 28 mg na kilogram tělesné hmotnosti u pacientů dostávajících pravidelné krevní transfuze,
 - 14 mg na kilogram tělesné hmotnosti u dospělých pacientů nedostávajících pravidelné krevní transfuze,
 - 7 mg na kilogram tělesné hmotnosti u dětí a dospívajících pacientů bez léčby pravidelnými krevními transfuzemi.

Deferasirox je k dispozici také v lékové formě „dispergovatelné tablety“. Pokud přecházíte z dispergovatelných tablet na potahované tablety, je nezbytná úprava dávkování.

Kdy máte přípravek EXJADE užívat

- EXJADE užívejte jednou denně, každý den přibližně ve stejnou denní dobu a zapijte dostatečným množstvím vody.
- EXJADE potahované tablety užívejte buď nalačno nebo s lehkým jídlem.

Užívání přípravku EXJADE ve stejnou dobu každý den Vám také pomůže zapamatovat si, kdy si máte vzít tabletu léku.

Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety přípravku EXJADE potahované tablety, je možné tablety rozdrtit a podat dávku zamíchanou v potravě, např. v jogurtu nebo v jablečném pyré (čisté jablko). Dávka má být ihned a zcela spotřebována, dávku nelze ukládat pro pozdější použití.

Jak dlouho budete přípravek EXJADE užívat

EXJADE užívejte každý den tak dlouho, jak Vám řekne lékař. Léčba je dlouhodobá, trvá měsíce nebo roky. Váš lékař bude pravidelně sledovat Váš zdravotní stav, aby kontroloval, zda má léčba požadovaný účinek (viz také bod 2: „Sledování Vaší léčby přípravkem EXJADE“).

Jestliže máte dotaz, jak dlouho budete EXJADE užívat, zeptejte se svého lékaře.

Jestliže jste užil(a) více přípravku EXJADE, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho přípravku EXJADE, nebo pokud někdo jiný náhodou užil Vaše tablety, kontaktujte ihned svého lékaře nebo se dostavte do nemocnice pro radu. Ukažte jim balení léku. Lékařský zákrok může být v této situaci nezbytný.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek EXJADE

Jestliže jste vynechal(a) dávku, vezměte si ji, jakmile si v příslušný den vzpomenete. Další dávku si vezměte tak, jak lék pravidelně užíváte. Nezdvojnásobujte následující dávku příští den, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu/y.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek EXJADE

Přípravek EXJADE nepřestávejte užívat, dokud Vám to lékař neřekne. Pokud přípravek přestanete užívat, nebude dále nadbytek železa odstraňován z Vašeho těla (viz také bod výše „Jak dlouho budete přípravek EXJADE užívat“).

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků jsou mírné až středně závažné a obvykle vymizí po několika dnech až týdnech léčby.

Některé nežádoucí účinky mohou být vážné a mohou vyžadovat okamžité lékařské ošetření.

Tyto nežádoucí účinky jsou méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí) nebo vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí).

- Jestliže se u Vás objeví závažná vyrážka nebo obtíže s dýcháním a závratě nebo otoky, zejména obličeje a hrdla (příznaky závažné alergické reakce),
- jestliže zpozorujete kombinaci příznaků: vyrážka, zarudnutí kůže, puchýřky v oblasti rtů, očí nebo úst, olupování kůže, vysoká horečka, příznaky podobné chřipce, zvětšené lymfatické uzliny (příznaky závažné kožní reakce),
- jestliže zaznamenáte významné snížení množství moči (známka problémů s ledvinami),
- jestliže zpozorujete kombinaci ospalosti, bolesti v horní pravé části břicha, zežloutnutí kůže nebo očního bělma a tmavou moč (příznaky problémů s játry),
- jestliže zvracíte krev a/nebo máte tmavou stolicí,
- jestliže máte časté bolesti břicha, především po jídle nebo po užití přípravku EXJADE,
- jestliže Vás často pálí žába,
- jestliže zpozorujete částečnou ztrátu zraku,
- jestliže trpíte silnou bolestí v horní části břicha (zánět slinivky břišní),

přestaňte užívat tento lék a řekněte to ihned svému lékaři.

Některé nežádoucí účinky by se mohly stát vážnými.

Tyto nežádoucí účinky jsou méně časté

- Pokud se u Vás objeví rozmazané nebo zamlžené vidění,
- Pokud u Vás dojde ke zhoršení sluchu,

řekněte to svému lékaři, co nejdříve to je možné.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- Poruchy ve funkčních testech ledvin.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Poruchy zažívání, např. pocit na zvracení, zvracení, průjem, bolesti břicha, nadýmání, zácpa, porucha trávení
- Vyrážka
- Bolest hlavy
- Neobvyklé výsledky funkčních testů jater
- Svědění
- Neobvyklé výsledky testů moči (bílkovina v moči)

Pokud je kterýkoli z těchto projevů závažný, řekněte to svému lékaři.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Závratě
- Horečka
- Bolest v krku
- Otoky rukou nebo nohou
- Změny zabarvení kůže
- Úzkost
- Poruchy spánku
- Únava

Pokud je kterýkoli z těchto projevů závažný, řekněte to svému lékaři.

Četnost není známá (z dostupných údajů nelze určit).

- Snížení počtu buněk zapojených do krevní srážlivosti (trombocytopenie), počtu červených krvinek (zhoršení anemie), počtu bílých krvinek (neutropenie) nebo počtu všech typů krevních buněk (pancytopenie)
- Padání vlasů
- Ledvinové kameny
- Snížený výdej moči
- Proděravění stěny žaludku nebo střeva, což může být bolestivé a způsobit pocit na zvracení
- Silná bolest horní části břicha (zánět slinivky břišní)
- Abnormální hladina kyseliny v krvi

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak EXJADE uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Neužívejte EXJADE, pokud si všimnete poškození nebo známek manipulace s přípravkem.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co EXJADE obsahuje

Léčivou látkou je deferasiroxum.

1 potahovaná tableta přípravku EXJADE 90 mg obsahuje deferasiroxum 90 mg.

1 potahovaná tableta přípravku EXJADE 180 mg obsahuje deferasiroxum 180 mg.

1 potahovaná tableta přípravku EXJADE 360 mg obsahuje deferasiroxum 360 mg.

Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celulóza, krospovidon, povidon K30, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý a poloxamer 188. Potahová vrstva tablety: hypromelóza, oxid titaničitý (E171), makrogol 4000, mastek, hlinitý lak indigokarmínu (E132).

Jak EXJADE vypadá a co obsahuje toto balení

EXJADE je dodáván ve formě potahovaných tablet. Potahované tablety jsou oválné a bikonvexní.

- EXJADE 90 mg potahované tablety jsou světle modré a označeny „90“ na jedné straně a „NVR“ na druhé straně.
- EXJADE 180 mg potahované tablety jsou modré a označeny „180“ na jedné straně a „NVR“ na druhé straně.
- EXJADE 360 mg potahované tablety jsou tmavě modré a označeny „360“ na jedné straně a „NVR“ na druhé straně.

Jeden blistr obsahuje 30 nebo 90 potahovaných tablet. Vícečetné obsahuje 300 (10 balení po 30) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení nebo síly přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

Výrobce

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
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. Pharma
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 26 37 82 555

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) deferasiroxu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Na základě posouzení PSUR a nově hlášeného případu lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) byl držitel rozhodnutí o registraci požádán o poskytnutí komplexního přezkoumání. Analýza poskytla celkem 3 případy DRESS (2 případy z klinických studií a 1 případ z literatury), přičemž všechny se objevily po vysazení léku a v jednom případě i po opětovném nasazení. V jednom z těchto případů bylo DRESS skóre (RegiSCAR) 3-4 s poruchou funkce jater, cervikálními lymfatickými uzlinami a hypereosinofilií a dobou nástupu 23 dnů od prvních příznaků (horečka a makulopapulární vyrážka). V jiném případě bylo DRESS skóre na hodnotě 5 s postižením více orgánů (játra, ledviny a kardiopulmonální trakt) a s dobou nástupu 13 dnů od projevů příznaků (difúzní makulopapulární vyrážka s purpurovým zbarvením na dolních končetinách a horečkou > 39,7° C, otok obličeje, dolních víček, rtů a jazyka). Vzhledem k dostupným důkazům a pravděpodobnému kauzálnímu vztahu k léčbě deferasiroxem dospěl výbor PRAC k závěru, že aktuální upozornění na kožní onemocnění v bodě 4.4 SPC má být aktualizováno tak, aby bylo zahrnuto varování o DRESS, a aby tato nežádoucí reakce byla přidána do bodu 4.8 SPC s četností 'vzácné'.

S ohledem na dostupné údaje, uváděné v posuzovaném PSUR, považuje výbor PRAC změny v údajích o léčivém přípravku obsahující deferasirox za odůvodněné.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se deferasiroxu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího deferasirox zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.