

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EXJADE 125 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
EXJADE 250 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
EXJADE 500 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

EXJADE 125 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
Jedna tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 125 mg deferazyroksu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Jedna tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 136 mg laktozy.

EXJADE 250 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
Jedna tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 250 mg deferazyroksu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Jedna tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 272 mg laktozy.

EXJADE 500 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
Jedna tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 500 mg deferazyroksu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Jedna tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 544 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej

EXJADE 125 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
Białe do bladożółtych, okrągłe, płaskie tabletki o ściętych brzegach, z oznakowaniem (NVR po jednej stronie i J 125 po drugiej stronie tabletki). Wymiary tabletki to w przybliżeniu 12 mm x 3,6 mm.

EXJADE 250 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
Białe do bladożółtych, okrągłe, płaskie tabletki o ściętych brzegach, z oznakowaniem (NVR po jednej stronie i J 250 po drugiej stronie tabletki). Wymiary tabletki to w przybliżeniu 15 mm x 4,7 mm.

EXJADE 500 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
Białe do bladożółtych, okrągłe, płaskie tabletki o ściętych brzegach, z oznakowaniem (NVR po jednej stronie i J 500 po drugiej stronie tabletki). Wymiary tabletki to w przybliżeniu 20 mm x 5,6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy EXJADE jest wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku 6 lat i starszych.

Produkt leczniczy EXJADE jest także wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie, w następujących grupach pacjentów:

- u dzieci z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku od 2 do 5 lat,
- u dorosłych, dzieci i młodzieży z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku nieczęstych transfuzji krwi (< 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku 2 lat i starszych,
- u dorosłych, dzieci i młodzieży z innymi rodzajami niedokrwistości w wieku 2 lat i starszych.

Produkt leczniczy EXJADE jest również wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem wymagającego terapii chelatującej, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub niewystarczające u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi, w wieku 10 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym EXJADE powinno być rozpoczynane i prowadzone przez lekarzy doświadczonych w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem.

Dawkowanie

Obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi

Zaleca się, aby leczenie rozpoczynać po przetoczeniu około 20 jednostek (około 100 ml/kg mc.) koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) lub, gdy istnieją dowody z obserwacji klinicznej potwierdzające występowanie przewlekłego obciążenia żelazem (np. stężenie ferrytyny w surowicy > 1000 $\mu\text{g/l}$). Dawki (w mg/kg mc.) należy obliczyć, a następnie zaokrąglić do najbliższej wartości takiej, którą można podać w całych tabletkach.

Terapię chelatującą żelazo stosuje się w celu usunięcia żelaza podanego podczas transfuzji i, w razie konieczności, zmniejszenia istniejącego obciążenia żelazem.

U wszystkich pacjentów należy zachować ostrożność podczas terapii chelatującej, aby zminimalizować ryzyko nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4).

Przy zmianie terapii z tabletek powlekanych/granulatu na tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, dawka tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej powinna być o 40% większa niż dawka tabletek powlekanych/granulatu i zaokrąglona do najbliższej całej tabletki.

Odpowiednie dawki dla różnych postaci przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1 Zalecane dawki w leczeniu obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi

	Tabletki powlekane /granulat	Tabletki do sporządzenia zawiesiny doustnej	Transfuzje	Stężenie ferrytyny w surowicy
Dawka początkowa	14 mg/kg mc./dobę	20 mg/kg mc./dobę	Po 20 jednostkach (około 100 ml/kg mc.) KKCz	lub >1000 µg/l
Alternatywne dawki początkowe	21 mg/kg mc./dobę	30 mg/kg mc./dobę	>14 ml/kg mc./miesiąc KKCz (około >4 jednostki/miesiąc dla osoby dorosłej)	
	7 mg/kg mc./dobę	10 mg/kg mc./dobę	<7 ml/kg mc./miesiąc KKCz (około <2 jednostki/miesiąc dla osoby dorosłej)	
Pacjenci skutecznie leczeni deferoksamina	Jedna trzecia dawki deferoksaminy	Połowa dawki deferoksaminy		
Monitorowanie				Co miesiąc
Zakres docelowy				500-1 000 µg/l
Etapy dostosowywania dawki (co 3-6 miesięcy)	Zwiększanie			>2500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg mc./dobę	5-10 mg/kg mc./dobę		
	Do 28 mg/kg mc./dobę	Do 40 mg/kg mc./dobę		
	Zmniejszanie			<2500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg mc./dobę	5-10 mg/kg mc./dobę		
	U pacjentów leczonych dawkami >21 mg/kg mc./dobę	U pacjentów leczonych dawkami >30 mg/kg mc./dobę		
	- Gdy osiągnięte zostaną wartości docelowe			500-1000 µg/l
Dawka maksymalna	28 mg/kg mc./dobę	40 mg/kg mc./dobę		
Rozważyć przerwanie leczenia				<500 µg/l

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego EXJADE, tabletki do sporządzenia zawiesiny doustnej to 20 mg/kg mc. na dobę.

Można rozważyć podanie dawki początkowej 30 mg/kg mc. na dobę u pacjentów, którzy wymagają zmniejszenia zwiększonego stężenia żelaza w organizmie i którzy otrzymują również ponad 14 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg mc. na miesiąc (w przybliżeniu >4 jednostki na miesiąc u dorosłych pacjentów).

Można rozważyć podanie dawki początkowej 10 mg/kg mc. na dobę u pacjentów, którzy nie wymagają zmniejszenia stężenia żelaza w organizmie i którzy otrzymują także mniej niż 7 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg mc. na miesiąc (w przybliżeniu <2 jednostki na miesiąc u dorosłych pacjentów). Odpowiedź pacjentów musi być ściśle kontrolowana, a jeśli leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, powinno być rozważone zwiększenie dawki (patrz punkt 5.1).

W przypadku pacjentów już skutecznie leczonych deferoksaminą, można rozważyć podanie produktu leczniczego EXJADE, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce początkowej odpowiadającej połowie dawki deferoksaminy (np. u pacjenta otrzymującego deferoksaminę w dawce 40 mg/kg mc. na dobę przez 5 dni w tygodniu - lub dawkę równoważną - można zmienić dawkę początkową produktu leczniczego EXJADE, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej na 20 mg/kg mc. na dobę). Jeśli to spowoduje, że dawka dobową będzie mniejsza niż 20 mg/kg mc., odpowiedź pacjentów musi być monitorowana, a jeśli nie uzyskano wystarczającej skuteczności leczenia powinno być rozważone zwiększenie dawki (patrz punkt 5.1).

Dostosowanie dawki

Zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy, a w razie konieczności dostosowanie dawki produktu leczniczego EXJADE co 3 do 6 miesięcy w zależności od tendencji w stężeniu ferrytyny w surowicy. Dostosowywanie dawki należy przeprowadzać stopniowo, zmieniając ją jednorazowo o 5 do 10 mg/kg mc., w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta i celów terapeutycznych (utrzymanie lub zmniejszenie obciążenia żelazem). U pacjentów bez odpowiedniej odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu dawek 30 mg/kg mc. (np. ze stężeniami ferrytyny w surowicy stale utrzymującymi się powyżej 2500 µg/l i nie wykazującymi tendencji spadkowej w miarę upływu czasu), można rozważyć podanie dawek do 40 mg/kg mc. Obecnie istnieją ograniczone dane dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego EXJADE, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej w dawkach większych niż 30 mg/kg mc. (264 pacjentów poddanych obserwacji trwającej średnio rok po zwiększeniu dawki). Jeśli po zastosowaniu dawek do 30 mg/kg mc. uzyskuje się jedynie niewielką kontrolę hemosyderozy, dalsze zwiększanie dawki (maksymalnie do 40 mg/kg mc.) może nie zapewnić zadowalającej kontroli i można rozważyć alternatywne metody leczenia. W przypadku nie uzyskania zadowalającej kontroli po zastosowaniu dawek większych niż 30 mg/kg mc., nie należy kontynuować leczenia takimi dawkami, tylko w miarę możliwości rozważyć alternatywne metody leczenia. Nie zaleca się podawania dawek powyżej 40 mg/kg mc., ponieważ istnieje zaledwie ograniczone doświadczenie z zastosowaniem dawek tej wysokości.

U pacjentów leczonych dawkami większymi niż 30 mg/kg mc., po uzyskaniu kontroli choroby (np. gdy stężenia ferrytyny w surowicy utrzymują się poniżej wartości 2500 µg/l i wykazują tendencję spadkową w miarę upływu czasu), należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki o 5 do 10 mg/kg mc. U pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy osiągnęło wartości docelowe (zazwyczaj pomiędzy 500 a 1000 µg/l) należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki o 5 do 10 mg/kg mc., pozwalające utrzymać stężenie ferrytyny w surowicy w zakresie wartości docelowych i zminimalizować ryzyko nadmiernej chelatacji. Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszy się do wartości utrzymujących się poniżej 500 µg/l, należy rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.4).

Zespoły talasemii niezależne od transfuzji krwi

Terapię chelatującą należy rozpoczynać wyłącznie w sytuacji, gdy istnieją dowody na występowanie obciążenia żelazem (stężenie żelaza w wątrobie [ang. *Liver iron concentration* - LIC] ≥ 5 mg Fe/g suchej masy lub stężenie ferrytyny w surowicy stale wynoszące >800 µg/l). Oznaczanie LIC jest preferowaną metodą określania obciążenia żelazem, którą należy stosować wszędzie tam, gdzie jest ona dostępna. U wszystkich pacjentów należy zachować ostrożność podczas terapii chelatującej, aby zminimalizować ryzyko nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4).

Przy zmianie terapii z tabletek powlekanych/granulatu na tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, dawka tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej powinna być o 40% większa niż dawka tabletek powlekanych/granulatu i zaokrąglona do najbliższej całej tabletki.

Odpowiednie dawki dla różnych postaci przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2 Zalecane dawki w leczeniu zespołów talasemii niezależnych od transfuzji krwi

	Tabletki powlekane /granulat	Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej	Stężenie żelaza w wątrobie (LIC)*	Stężenie ferrytyny w surowicy
Dawka początkowa	7 mg/kg mc./dobę	10 mg/kg mc./dobę	≥ 5 mg Fe/g suchej masy	lub >800 $\mu\text{g/l}$
Monitorowanie				Co miesiąc
Etapy dostosowywania dawki (co 3-6 miesięcy)	Zwiększanie		≥ 7 mg Fe/g suchej masy	lub >2000 $\mu\text{g/l}$
	3,5 - 7 mg/kg mc./dobę	5-10 mg/kg mc./dobę		
	Zmniejszanie		< 7 mg Fe/g suchej masy	lub ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$
	3,5 - 7 mg/kg mc./dobę	5-10 mg/kg mc./dobę		
Dawka maksymalna	14 mg/kg mc./dobę	20 mg/kg mc./dobę		
	7 mg/kg mc./dobę	10 mg/kg mc./dobę		
	Dla pacjentów dorosłych		nie oceniano	i ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$
	Dla dzieci i młodzieży			
Przerwanie leczenia			< 3 mg Fe/g suchej masy	lub < 300 $\mu\text{g/l}$
Ponowne leczenie	Niezalecane			

*LIC jest preferowaną metodą oznaczenia przeciążenia żelazem.

Dawka początkowa

Zalecana dobową dawką początkową produktu leczniczego EXJADE, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi wynosi 10 mg/kg mc.

Dostosowanie dawki

Zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy w celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie i zminimalizowania ryzyka nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4). Co 3 do 6 miesięcy leczenia należy rozważyć zwiększenie dawki o 5 mg/kg mc. do 10 mg/kg mc., jeśli stężenie LIC wynosi ≥ 7 mg Fe/g suchej masy lub jeśli stężenie ferrytyny w surowicy utrzymuje się powyżej 2000 $\mu\text{g/l}$ i nie wykazuje tendencji spadkowych, a pacjent dobrze toleruje produkt leczniczy. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 20 mg/kg mc., ponieważ nie ma doświadczenia z podawaniem dawek większych od tej wartości u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi.

U pacjentów, u których nie oznaczono stężenia LIC i u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$, dawkowanie nie powinno przekraczać 10 mg/kg mc.

W przypadku pacjentów, którym zwiększono dawkę do > 10 mg/kg mc., zaleca się zmniejszenie dawki do 10 mg/kg mc. lub do mniejszych wartości, gdy LIC wyniesie < 7 mg Fe/g suchej masy lub gdy stężenie ferrytyny w surowicy wynosi ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$.

Przerwanie leczenia

Po osiągnięciu zadowalającego stężenia żelaza w organizmie (LIC <3 mg Fe/g suchej masy lub stężenie ferrytyny w surowicy <300 µg/l) leczenie należy zakończyć. Nie ma dostępnych danych dotyczących wznowienia leczenia u pacjentów, u których dojdzie do ponownej kumulacji żelaza po uzyskaniu zadowalającego stężenia żelaza we krwi i dlatego nie można zalecić wznowienia leczenia.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Zalecenia dotyczące dawkowania u osób w podeszłym wieku są takie same jak opisano powyżej. W badaniach klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku działania niepożądane występowały z większą częstością niż u pacjentów młodszych (zwłaszcza biegunka). Pacjenci z tej grupy powinni być ściśle monitorowani pod kątem możliwych działań niepożądanych wymagających dostosowania dawki leku.

Dzieci i młodzież

Obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi:

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w wieku 2 do 17 lat z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji są takie same jak dla pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.2). Zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy w celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie i zminimalizowania ryzyka nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4). Obliczając dawkę leku należy uwzględnić zmiany masy ciała dzieci w czasie.

U dzieci w wieku między 2 a 5 lat z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji, ekspozycja na lek jest mniejsza niż u dorosłych (patrz punkt 5.2). W tej grupie wiekowej mogą być konieczne większe dawki niż u dorosłych. Jednakże dawka początkowa powinna być taka sama jak dla dorosłych, dostosowana do indywidualnych potrzeb.

Zespoły talasemii niezależne od transfuzji krwi:

U dzieci i młodzieży z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi dawkowanie nie powinno przekraczać 10 mg/kg mc. U tych pacjentów jest niezbędne ściślejsze monitorowanie LIC i stężenia ferrytyny w surowicy, aby uniknąć nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4). Oprócz comiesięcznych oznaczeń stężenia ferrytyny w surowicy, LIC należy kontrolować co trzy miesiące, gdy stężenie ferrytyny w surowicy wyniesie ≤800 µg/l.

Dzieci w wieku od urodzenia do 23 miesięcy:

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego EXJADE u dzieci w wieku od urodzenia do 23 miesięcy. Dane nie są dostępne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Produktu leczniczego EXJADE nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i jest on przeciwwskazany u pacjentów z klirensem kreatyniny <60 ml/min (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego EXJADE u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) dawkę należy znacząco zmniejszyć, a następnie stopniowo zwiększać do poziomu 50% (patrz punkt 4.4 i 5.2), i u tych pacjentów produkt leczniczy EXJADE musi być stosowany z ostrożnością. U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować czynność wątroby przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Do podania doustnego.

Produkt leczniczy EXJADE, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej musi być przyjmowany raz na dobę na czczo, co najmniej 30 minut przed posiłkiem, najlepiej o tej samej porze każdego dnia (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej rozpuszczają się w wyniku rozmieszania w szklance wody, soku pomarańczowego lub jabłkowego (100 do 200 ml), aż do uzyskania jednolitej zawiesiny. Po zażyciu zawiesiny wszelkie resztki leku należy ponownie rozpuścić w niewielkiej ilości wody lub soku i wypić. Tabletek nie należy żuć ani połykać w całości (patrz także punkt 6.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie innych środków chelatujących żelazo, ponieważ bezpieczeństwo takiego leczenia skojarzonego nie zostało ustalone (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z klirensiem kreatyniny <60 ml/min.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność nerek

Deferazyroks badano wyłącznie u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy mieszczącym się w granicach normy odpowiedniej dla wieku pacjenta.

W badaniach klinicznych u około 36% pacjentów wystąpiło zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o >33% w ≥ 2 kolejnych oznaczeniach, czasami wykraczające poza górną granicę normy. Zwiększenie to było zależne od dawki. U około dwóch trzecich pacjentów ze zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy >33% od wartości wyjściowych, zwiększenie stężenia zmniejszało się do wartości mniejszej niż 33%, bez dostosowywania dawki. U pozostałej jednej trzeciej pacjentów zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy nie zawsze odpowiadało na zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. W niektórych przypadkach obserwowano stabilizację stężenia kreatyniny w surowicy tylko po zmniejszeniu dawki. Podczas porejestacyjnego stosowania deferazyroksu zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.8). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, w niektórych przypadkach pogorszenie czynności nerek prowadziło do niewydolności nerek wymagającej czasowych lub przewlekłych dializ.

Przyczyny zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy nie zostały wyjaśnione. Dlatego też należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów jednocześnie otrzymujących leki, które pogarszają czynność nerek oraz u pacjentów otrzymujących duże dawki deferazyroksu i (lub) o mniejszym wskaźniku transfuzji (<7 ml/kg mc. na miesiąc lub <2 jednostki na miesiąc u dorosłych). Mimo, że w badaniach klinicznych po zwiększeniu dawki produktu leczniczego EXJADE, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej powyżej 30 mg/kg mc., nie obserwowano wzrostu częstości występowania działań niepożądanych ze strony nerek, nie można wykluczyć wzrostu ryzyka działań niepożądanych ze strony nerek po zastosowaniu produktu leczniczego EXJADE, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej w dawkach powyżej 30 mg/kg mc.

Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia dokonać dwukrotnego oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy. **Stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny** (szacowany za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta lub MDRD u dorosłych oraz wzoru Schwartz'a u dzieci) i (lub) stężenie cystatyny C w surowicy **należy kontrolować przed rozpoczęciem terapii, co tydzień w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu lub modyfikacji leczenia produktem leczniczym EXJADE (w tym po zmianie postaci leku), a następnie co miesiąc.** U pacjentów ze współistniejącymi chorobami nerek oraz u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu pogarszającym czynność nerek, istnieje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy zadbać o odpowiednie nawodnienie pacjentów, u których wystąpiła biegunka lub wymioty.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie kwasicy metabolicznej podczas leczenia deferazyrokssem. Większość tych pacjentów miała zaburzenia czynności nerek, choroby cewek nerkowych (zespół Fanconiego) lub biegunkę, bądź stany, których znanym powikłaniem są

zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. W tych populacjach należy monitorować równowagę kwasowo-zasadową, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U pacjentów, u których wystąpi kwasica metaboliczna, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym EXJADE.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich postaci chorób cewek nerkowych (takich jak zespół Fanconiego) i niewydolności nerek przebiegających ze zmianami świadomości w kontekście encefalopatii hiperamonemicznej u pacjentów leczonych deferyazyroksem, głównie u dzieci. Zaleca się, aby wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia encefalopatii hiperamonemicznej oraz oznaczać stężenie amoniaku u pacjentów z niewyjaśnionymi zmianami stanu psychicznego podczas leczenia produktem Exjade.

Tabela 3 Dostosowywanie dawki i przerywanie leczenia w związku z monitorowaniem czynności nerek

	Stężenie kreatyniny w surowicy		Klirens kreatyniny
Przed rozpoczęciem leczenia	Dwa razy (2x)	i	Raz (1x)
Przeciwwskazany			<60 ml/min
Monitorowanie			
- Pierwszy miesiąc po rozpoczęciu leczenia lub modyfikacji dawki (w tym po zmianie postaci leku)	Co tydzień	i	Co tydzień
- Później	Co miesiąc	i	Co miesiąc
Zmniejszenie dawki dobowej o 10 mg/kg mc./dobę (postać tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej), <i>jeśli wymienione niżej parametry czynności nerek wystąpią podczas dwóch kolejnych wizyt i nie są spowodowane innymi przyczynami</i>			
Osoby dorosłe	>33% powyżej średniej sprzed leczenia	i	Zmniejsza się <DGN* (<90 ml/min)
Dzieci i młodzież	> GGN właściwej dla wieku**	i (lub)	Zmniejsza się <DGN* (<90 ml/min)
Po zmniejszeniu dawki, przerwać leczenie, jeśli			
Dorośli oraz dzieci i młodzież	Utrzymuje się >33% powyżej średniej sprzed leczenia	i (lub)	Zmniejsza się <DGN* (<90 ml/min)
*DGN: dolna granica normy **GGN: górna granica normy			

Leczenie można wznowić w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej.

Można również rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, jeśli wystąpią nieprawidłowości we wskaźnikach czynności kanalików nerkowych i (lub) w zależności od wskazań klinicznych:

- białkomocz (badanie należy wykonać przed leczeniem, a następnie powtarzać co miesiąc)
- cukromocz u pacjentów bez cukrzycy i małe stężenie potasu, fosforanu, magnezu lub moczanu w surowicy, zwiększenie stężenia fosforanów i aminokwasów w moczu (monitorowanie w zależności od potrzeb).

Uszkodzenie cewek nerkowych zgłaszano głównie u dzieci i młodzieży z talasemią beta leczonych produktem leczniczym EXJADE.

Jeśli pomimo zmniejszenia dawki i przerwania leczenia wystąpią podane niżej zaburzenia, pacjentów należy skierować do specjalisty nefrologa i rozważyć wykonanie dalszych specjalistycznych badań (takich jak biopsja nerki):

- stężenie kreatyniny pozostaje istotnie zwiększone i
- utrzymują się nieprawidłowe wartości innego wskaźnika czynności nerek (np. białkomocz, zespół Fanconiego).

Czynność wątroby

U pacjentów leczonych deferazyrokssem obserwowano zwiększenie wartości oznaczeń w testach czynnościowych wątroby. W okresie po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, niektóre były śmiertelne. Ciężkie postacie przebiegające ze zmianami świadomości w kontekście encefalopatii hiperamonemicznej mogą wystąpić u pacjentów leczonych deferazyrokssem, głównie u dzieci. Zaleca się, aby wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia encefalopatii hiperamonemicznej oraz oznaczać stężenie amoniaku u pacjentów z niewyjaśnionymi zmianami stanu psychicznego podczas leczenia produktem Exjade. Należy starać się zachować właściwy poziom nawodnienia u pacjentów ze zdarzeniami niedoboru płynów (takimi jak biegunka lub wymioty), zwłaszcza u dzieci z chorobą ostrą. Większość zgłoszeń przypadków niewydolności wątroby dotyczyła pacjentów z poważnymi chorobami, w tym z istniejącą uprzednio marskością wątroby. Jednak rola deferazyroksu jako czynnika powodującego lub pogarszającego nie może być wykluczona (patrz punkt 4.8).

Zaleca się, aby kontrolować aktywność aminotransferaz, stężenie bilirubiny i aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc. Jeśli wystąpi stałe, progresywne zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, którego nie można przypisać innym czynnikom, leczenie produktem leczniczym EXJADE należy przerwać. Po ustaleniu przyczyny nieprawidłowych wartości prób czynnościowych wątroby lub po uzyskaniu prawidłowych wartości aktywności aminotransferaz, można rozważyć ostrożne wznowienie leczenia mniejszą dawką ze stopniowym zwiększaniem dawki.

Produkt leczniczy EXJADE nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) (patrz punkt 5.2).

Tabela 4 Podsumowanie zaleceń dotyczących monitorowania bezpieczeństwa stosowania

Badanie	Częstość
Stężenie kreatyniny w surowicy	Dwukrotnie przed rozpoczęciem leczenia. Co tydzień w pierwszym miesiącu leczenia lub po modyfikacji dawki (w tym po zmianie postaci leku). Następnie co miesiąc.
Klirens kreatyniny i (lub) stężenie cystatyny C w osoczu	Przed leczeniem. Co tydzień w pierwszym miesiącu leczenia lub po modyfikacji dawki (w tym po zmianie postaci leku). Następnie co miesiąc.
Białkomocz	Przed leczeniem. Następnie co miesiąc
Inne wskaźniki czynności kanalików nerkowych (takie, jak cukromocz u pacjentów bez cukrzycy oraz małe stężenie potasu, fosforu, magnezu lub kwasu moczowego w surowicy krwi, zwiększenie stężenia fosforanów i aminokwasów w moczu)	W razie potrzeby.
Stężenie aminotranseraz, bilirubiny, fosfatazy zasadowej we krwi	Przed leczeniem. Co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia. Następnie co miesiąc.
Badania słuchu i wzroku	Przed leczeniem. Następnie raz w roku.
Masa ciała, wzrost, rozwój płciowy	Przed leczeniem. Raz w roku u dzieci i młodzieży.

U pacjentów z krótkim przewidywanym czasem przeżycia (np. u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi wysokiego ryzyka), zwłaszcza kiedy choroby współistniejące mogłyby zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, korzyść ze stosowania produktu leczniczego EXJADE może być ograniczona i mniejsza od ewentualnego ryzyka. Dlatego też w tej grupie pacjentów leczenie produktem leczniczym EXJADE nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku z uwagi na większą częstość występowania działań niepożądanych (zwłaszcza biegunki).

Dane pochodzące od dzieci z talasemią niezależną od transfuzji krwi są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Dlatego u dzieci i młodzieży leczenie produktem leczniczym EXJADE powinno być ściśle monitorowane, w celu wykrycia ewentualnych działań niepożądanych i śledzenia obciążenia żelazem. Ponadto, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego EXJADE u dzieci z dużym obciążeniem żelazem i talasemią niezależną od transfuzji krwi, lekarz powinien być świadomy, że skutki długotrwałej ekspozycji tych pacjentów na lek są obecnie nieznane.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

U pacjentów otrzymujących deferyazyroks, w tym u dzieci i młodzieży, zgłaszano przypadki owrzodzenia oraz krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. U niektórych pacjentów występowały liczne wrzody (patrz punkt 4.8). Istnieją doniesienia o wrzodach z powikłaniem w postaci perforacji ściany przewodu pokarmowego. Zgłaszano także przypadki śmiertelnych krwotoków z przewodu pokarmowego, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku z hematologicznymi nowotworami złośliwymi i (lub) małą liczbą płytek krwi. Lekarze i pacjenci powinni zachować czujność względem przedmiotowych i podmiotowych objawów owrzodzenia oraz krwawienia z przewodu pokarmowego w trakcie leczenia produktem leczniczym EXJADE i szybko

wykonać odpowiednie badania dodatkowe i zastosować właściwe leczenie w przypadku podejrzenia ciężkich działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy EXJADE w skojarzeniu z substancjami, takimi jak niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy lub doustne bisfosfoniany, o których wiadomo, że mogą powodować owrzodzenia, i pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe oraz pacjenci z liczbą płytek krwi poniżej 50 000/mm³ (50x10⁹/l) powinni zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia skóry

Podczas leczenia produktem leczniczym EXJADE mogą wystąpić wysypki skórne. W większości przypadków wysypki ustępują samoistnie. Jeśli przerwanie leczenia okaże się konieczne, podawanie leku można wznowić po ustąpieniu wysypki z zastosowaniem mniejszej dawki, a następnie stopniowo ją zwiększać. W ciężkich przypadkach można rozważyć wznowienie leczenia w skojarzeniu z krótkotrwałym podawaniem doustnego steroidu. Zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. *Stevens-Johnson syndrome*), martwicę toksyczno-rozplywną naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*) i reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), które mogą zagrażać życiu lub być śmiertelne. W przypadku podejrzenia wszelkich ciężkich skórnych reakcji niepożądanych należy natychmiast przerwać leczenie i nie należy go wznowiać. Podczas przepisywania produktu leczniczego, pacjentów należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych i ściśle ich monitorować.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów otrzymujących deferyazyroks zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości (takich jak anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy), a początek tych reakcji u większości pacjentów występował w pierwszym miesiącu leczenia (patrz punkt 4.8). Jeśli występują tego typu reakcje, należy przerwać podawanie produktu leczniczego EXJADE i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne. Nie należy wznowiać leczenia deferyazyroksem u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości, ze względu na ryzyko wstrząsu anafilaktycznego (patrz punkt 4.3).

Widzenie i słyszenie

Donoszono o zaburzeniach słyszenia i widzenia (zmętnieniach soczewki) (patrz punkt 4.8). Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia, a potem w regularnych odstępach (co 12 miesięcy) wykonywać badania słuchu i wzroku (w tym badanie dna oka). W razie stwierdzenia zaburzeń w czasie leczenia, można rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Zaburzenia krwi

Po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych deferyazyroksem zgłaszano przypadki leukopenii, małopłytkowości lub pancytopenii (lub zaostrzenie istniejących cytopenii) i nasilenie niedokrwistości. U większości z tych pacjentów już wcześniej występowały zaburzenia hematologiczne, często związane z niewydolnością szpiku kostnego. Jednak nie można wykluczyć roli produktu leczniczego jako czynnika przyczyniającego się do rozwoju lub nasilenia cytopenii. U pacjentów u których wystąpiła cytopenia o nieznanej etiologii, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Inne uwarunkowania

Zaleca się comiesięczne kontrolowanie stężenia ferrytyny w surowicy, aby ocenić odpowiedź pacjenta na leczenie i uniknąć nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.2). W okresach leczenia dużymi dawkami i wtedy, gdy stężenie ferrytyny w surowicy zbliża się do zakresu wartości docelowych, zaleca się zmniejszenie dawki lub ściślejsze monitorowanie czynności nerek i wątroby oraz stężenia ferrytyny w surowicy. Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy ulegnie stałemu zmniejszeniu poniżej 500 µg/l (w obciążeniu żelazem spowodowanym transfuzjami krwi) lub poniżej 300 µg/l (w zespołach talasemii niezależnych od transfuzji krwi), należy rozważyć przerwanie leczenia.

Należy prowadzić dokumentację i regularną ocenę tendencji w wynikach badań stężenia kreatyniny w surowicy, stężenia ferrytyny w surowicy i aktywności aminotransferaz w surowicy.

W dwóch badaniach klinicznych u dzieci leczonych deferyazyroksem przez okres do 5 lat, nie obserwowano zmian w zakresie wzrostu i rozwoju seksualnego dzieci (patrz punkt 4.8). Jednak, w

ramach ogólnych środków ostrożności dotyczących leczenia dzieci z potransfuzyjnym obciążeniem żelazem, należy przed rozpoczęciem terapii i w regularnych odstępach czasu (co 12 miesięcy) kontrolować masę ciała, wzrost i rozwój seksualny pacjentów.

Zaburzenia czynności serca są znanym powikłaniem ciężkiego obciążenia żelazem. Podczas długotrwałego leczenia produktem leczniczym EXJADE pacjentów z ciężkim obciążeniem żelazem należy monitorować czynność serca.

Zawartość laktozy

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej zawierają laktozę.

Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bezpieczeństwo stosowania deferyazyroksu w skojarzeniu z innymi środkami chelatującymi żelazo nie zostało ustalone. Dlatego produktu nie należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami chelatującymi żelazo (patrz punkt 4.3).

Interakcje z jedzeniem

Biodostępność deferyazyroksu wzrastała w różnym stopniu, gdy lek przyjmowano z pokarmem. Dlatego produkt leczniczy EXJADE, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej należy przyjmować na czczo, co najmniej 30 minut przed posiłkiem, najlepiej o tej samej porze każdego dnia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Produkty lecznicze, które mogą zmniejszyć ogólnoustrojową ekspozycję na produkt EXJADE

Metabolizm deferyazyroksu zależy od enzymów UGT. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie deferyazyroksu (w dawce pojedynczej 30 mg/kg mc. w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) i silnie działającego induktora UGT, ryfampicyny, (w dawce wielokrotnej 600 mg/dobę) spowodowało zmniejszenie ekspozycji na deferyazyroks o 44% (90% CI: 37% - 51%). Dlatego, jednoczesne podanie produktu leczniczego EXJADE z silnie działającym induktorem UGT (np. ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem, rytonawirem) może spowodować zmniejszenie skuteczności produktu leczniczego EXJADE. Podczas jednoczesnego leczenia tymi lekami i po jego zakończeniu, należy monitorować stężenie ferrytyny w surowicy pacjenta i w razie konieczności dostosować dawkę produktu leczniczego EXJADE.

W badaniu mechanistycznym, określającym stopień krążenia jelitowo-wątrobowego, podanie cholestyraminy znacząco zmniejszyło ekspozycję na deferyazyroks (patrz punkt 5.2).

Interakcje z midazolamem i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP3A4

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie deferyazyroksu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej i midazolamu (substratu CYP3A4) spowodowało zmniejszenie ekspozycji na midazolam o 17% (90% CI: 8% - 26%). W warunkach klinicznych efekt ten może być nasilony. Dlatego, biorąc pod uwagę możliwe zmniejszenie skuteczności, należy zachować ostrożność podczas skojarzonego leczenia deferyazyroksem i substancjami metabolizowanymi przez CYP3A4 (np. cyklosporyną, symwastatyną, hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi, beprydylem, ergotaminą).

Interakcje z repaglinidem i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C8

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie deferyazyroksu, który jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C8 (30 mg/kg mc. na dobę, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) z repaglinidem, substratem CYP2C8 w dawce pojedynczej 0,5 mg, spowodowało zwiększenie AUC i C_{max} repaglinidu odpowiednio 2,3 razy (90% CI [2,03-2,63]) i 1,6 raza (90% CI [1,42-1,84]). W związku z tym, że interakcje z repaglinidem w dawkach większych niż 0,5 mg nie zostały określone, należy unikać jednoczesnego podania deferyazyroksu z repaglinidem. Jeżeli takie połączenie wydaje się konieczne, należy przeprowadzić staranną obserwację kliniczną i monitorować

stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.4). Nie można wykluczyć występowania interakcji pomiędzy deferazyroksem a innymi substratami CYP2C8 takimi, jak paklitaksel.

Interakcje z teofiliną i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP1A2

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie deferazyroksu, który jest inhibitorem CYP1A2 (w wielokrotnej dawce 30 mg/kg mc. na dobę, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) i teofiliny, która jest substratem CYP1A2 (dawka pojedyncza 120 mg) spowodowało zwiększenie AUC teofiliny o 84% (90% CI: 73% do 95%). C_{max} po pojedynczej dawce nie uległo zmianie, ale w długotrwałym leczeniu można spodziewać się zwiększenia C_{max} teofiliny. Dlatego jednoczesne stosowanie deferazyroksu z teofiliną nie jest zalecane. Jeśli deferazyroks i teofilina są podawane jednocześnie, należy monitorować stężenie teofiliny i rozważyć zmniejszenie dawki teofiliny. Nie można wykluczyć występowania interakcji pomiędzy deferazyroksem a innymi substratami CYP1A2. Dla substancji, które w przeważającej części są metabolizowane przez CYP1A2 i mają wąski indeks terapeutyczny (np. klozapina, tyzanidyna) stosuje się te same zalecenia, jak dla teofiliny.

Inne informacje

Nie przeprowadzono formalnych badań nad jednoczesnym podawaniem deferazyroksu i produktów zobojętniających zawierających glin. Mimo, iż deferazyroks wykazuje mniejsze powinowactwo do glinu niż do żelaza, nie jest zalecane stosowanie tabletek deferazyroksu z produktami zobojętniającymi zawierającymi glin.

Jednoczesne podanie deferazyroksu z substancjami, o których wiadomo, że mogą sprzyjać powstawaniu owrzodzeń, takimi jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym z kwasem acetylosalicylowym podawanym w dużych dawkach), kortykosteroidy i doustne bisfosfoniany może zwiększać ryzyko toksycznego działania na przewód pokarmowy (patrz punkt 4.4). Jednoczesne podawanie deferazyroksu z lekami przeciwzakrzepowymi może też zwiększać ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Podczas stosowania deferazyroksu jednocześnie z tymi substancjami konieczna jest ścisła obserwacja kliniczna.

Równoczesne podawanie deferazyroksu i busulfanu skutkowało zwiększeniem ekspozycji na busulfan (AUC), ale mechanizm tej interakcji pozostaje niewyjaśniony. O ile to możliwe, należy przeprowadzić ocenę właściwości farmakokinetycznych (AUC, klirens) dawki próbnej busulfanu, co pozwoli na dostosowanie dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania deferazyroksu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

W ramach ostrożności zaleca się, by produktu leczniczego EXJADE nie stosować w ciąży, o ile nie jest to zdecydowanie konieczne.

Produkt leczniczy EXJADE może zmniejszać skuteczność działania hormonalnych leków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). U kobiet w wieku rozrodczym podczas stosowania produktu EXJADE zaleca się stosowanie dodatkowych lub alternatywnych niehormonalnych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że deferazyroks szybko i intensywnie przenika do mleka karmiących samic. Nie odnotowano wpływu na potomstwo. Nie wiadomo czy deferazyroks przenika do mleka kobiecego. Nie zaleca się karmienia piersią w czasie przyjmowania produktu leczniczego EXJADE.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działań niepożądanych na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt EXJADE wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpią niezbyt częste działania niepożądane takie, jak zawroty głowy powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas przewlekłego leczenia deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u dorosłych i dzieci należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe (głównie nudności, wymioty, biegunka lub ból brzucha) oraz wysypka skórna. Biegunka jest obserwowana częściej u dzieci w wieku 2 do 5 lat oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Reakcje te zależą od dawki, są głównie łagodne do umiarkowanych, zwykle przemijające i w większości ustępują nawet pomimo kontynuowania leczenia.

W czasie badań klinicznych, u około 36% pacjentów występowało zależne od dawki zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, chociaż w większości przypadków mieściło się ono w granicach normy. Zarówno u dzieci i młodzieży, jak i u dorosłych pacjentów z talasemią beta i obciążeniem żelazem obserwowano zmniejszenie średniego klirensu kreatyniny w pierwszym roku leczenia, istnieją jednak dowody świadczące o braku dalszego zmniejszania się klirensu kreatyniny w kolejnych latach leczenia. Zgłaszano zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych. Zaleca się stosowanie schematów monitorowania parametrów czynności nerek i wątroby dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku. Zaburzenia słuchu (pogorszenie słyszenia) i wzroku (zmętnienie soczewki) występują niezbyt często i również zaleca się coroczne badania (patrz punkt 4.4).

Ciężkie skórne reakcje niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN) i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), były zgłaszane po zastosowaniu produktu leczniczego EXJADE (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania, w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana:	Pancytopenia ¹ , małopłytkowość ¹ , nasiloną niedokrwistość ¹ , Neutropenia ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana:	Reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy) ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Nieznana:	Kwasica metaboliczna ¹
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często:	Niepokój, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Ból głowy
Niezbyt często:	Zawroty głowy

Zaburzenia oka	
Niezbyt często:	Zaćma, zwyrodnienie plamki
Rzadko:	Zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często:	Głuchota
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często:	Ból krtani
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Biegunka, zaparcie, wymioty, nudności, ból brzucha, rozdęcie brzucha, niestrawność
Niezbyt często:	Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie żołądka (w tym liczne wrzody), owrzodzenie dwunastnicy, zapalenie żołądka
Rzadko:	Zapalenie przełyku
Nieznana:	Perforacja przewodu pokarmowego ¹ , ostre zapalenie trzustki ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
Niezbyt często:	Zapalenie wątroby, kamica żółciowa
Nieznana:	Niewydolność wątroby ^{1, 2}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Wysypka, świąd
Niezbyt często:	Zaburzenia pigmentacji
Rzadko:	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
Nieznana:	Zespół Stevens-Johnsona ¹ , zapalenie naczyń spowodowane nadwrażliwością ¹ , pokrzywka ¹ , rumień wielopostaciowy ¹ , łysienie ¹ , martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN) ¹
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często:	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Często:	Białkomocz
Niezbyt często:	Zaburzenia cewek nerkowych ² (nabyty zespół Fanconiego), cukromocz
Nieznana:	Ostra niewydolność nerek ^{1, 2} , kanalikowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek ¹ , kamica nerkowa ¹ , martwica cewek nerkowych ¹
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często:	Gorączka, obrzęk, zmęczenie

¹ Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Informacje o nich pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych, w których nie zawsze możliwe jest wiarygodne ustalenie częstości występowania lub związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na działanie danego produktu leczniczego.

² Zgłaszano występowanie ciężkich postaci przebiegających ze zmianami świadomości w kontekście encefalopatii hiperamonemicznej.

Opis wybranych działań niepożądanych

U około 2% pacjentów donoszono o występowaniu kamieni żółciowych i związanych z nimi zaburzeń dróg żółciowych. Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych zgłaszano jako działanie niepożądane produktu leczniczego u 2% pacjentów. Zwiększenie aktywności aminotransferaz przekraczające 10 razy górną granicę normy, sugerujące zapalenie wątroby, występowało niezbyt często (0,3%). W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych deferazyroksiem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, niekiedy śmiertelne, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą uprzednio marskością wątroby (patrz punkt 4.4). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie kwasicy metabolicznej. Większość tych pacjentów miała zaburzenia czynności nerek, choroby cewek nerkowych (zespół Fanconiego) lub biegunkę, bądź stany, których znanym powikłaniem są zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej (patrz punkt 4.4). Obserwowano przypadki ciężkiego ostrego zapalenia trzustki u pacjentów bez udokumentowanego występowania zaburzeń żółciowych. Podobnie jak w przypadku stosowania innych środków chelatujących żelazo, u pacjentów przyjmujących deferazyroks niezbyt często obserwowano utratę słuchu w zakresie dźwięków o wysokiej częstotliwości oraz zmętnienie soczewki (wczesną zaćmę) (patrz punkt 4.4).

Klirens kreatyniny w obciążeniu żelazem spowodowanym transfuzjami krwi

W retrospektywnej meta-analizie 2102 pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z talasemią beta i obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi, leczonych deferyryksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej w dwóch randomizowanych i czterech otwartych badaniach trwających do pięciu lat, średni klirens kreatyniny zmniejszył się o 13,2% u pacjentów dorosłych (95% CI: -14,4% do -12,1%; n=935) i 9,9% (95% CI: -11,1% do -8,6%; n=1142) u dzieci i młodzieży w pierwszym roku leczenia. U 250 pacjentów pozostających pod obserwacją przez okres do pięciu lat, nie odnotowano dalszej redukcji średniego klirensu kreatyniny.

Badanie kliniczne z udziałem pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi

W badaniu trwającym 1 rok, w którym uczestniczyli pacjenci z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi i obciążeniem żelazem (tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 10 mg/kg mc./dobę), najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z lekiem badanym były: biegunka (9,1%), wysypka (9,1%) i nudności (7,3%). Nieprawidłowe stężenia kreatyniny w surowicy i nieprawidłowe wartości klirensu kreatyniny zgłaszano odpowiednio u 5,5% oraz 1,8% pacjentów. U 1,8% pacjentów zgłaszano zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych przekraczające dwukrotnie wartości początkowe i pięciokrotnie górną granicę normy.

Dzieci i młodzież

W dwóch badaniach klinicznych u dzieci leczonych deferyryksem przez okres do 5 lat nie obserwowano zmian w zakresie wzrostu i rozwoju seksualnego dzieci (patrz punkt 4.4).

Biegunka jest zgłaszana częściej u dzieci w wieku 2 do 5 lat niż u starszych pacjentów.

Tubulopatia nerkowa była głównie zgłaszana u dzieci i młodzieży z beta-talasemią leczonych deferyryksem. W doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano wysoki odsetek przypadków kwasicy metabolicznej u dzieci, w kontekście zespołu Fanconiego.

Zgłaszano ostre zapalenie trzustki, zwłaszcza u dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Aleje Jerozolimskie 181C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Wczesne oznaki ostrego przedawkowania to objawy ze strony układu trawiennego, takie jak ból brzucha, biegunka, nudności i wymioty. Zgłaszano występowanie zaburzeń wątroby i nerek, w tym przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i stężenia kreatyniny ustępującego po zaprzestaniu leczenia. Błędne podanie pojedynczej dawki 90 mg/kg spowodowało wystąpienie zespołu Fanconiego, który ustąpił po leczeniu.

Nie ma swoistego antidotum na deferyryks. W postępowaniu z przedawkowaniem wskazane może być zastosowanie standardowych procedur, a także leczenie objawowe, jeśli jest ono medycznie właściwe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki chelatujące żelazo, kod ATC: V03AC03

Mechanizm działania

Deferazyroks jest czynnym lekiem chelatującym działającym po podaniu doustnym, o działaniu wysoce selektywnym w stosunku do żelaza (III). Jest on trójwartościowym ligandem, wiążącym żelazo z dużym powinowactwem, w stosunku 2:1. Deferazyroks sprzyja wydalaniu żelaza, głównie z kałem. Deferazyroks charakteryzuje się małym powinowactwem do cynku i miedzi, i nie powoduje stałego zmniejszania stężeń tych metali w surowicy.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu metabolicznym równowagi żelaza z udziałem pacjentów z talasemią i obciążeniem żelazem deferazyroks podawany w dawkach dobowych 10, 20 i 40 mg/kg mc. (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) powodował wydalanie żelaza (netto) odpowiednio w ilościach (średnio) 0,119, 0,329 i 0,445 Fe/kg mc. na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania skuteczności klinicznej zostały przeprowadzone z deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Deferazyroks zbadano u 411 dorosłych (w wieku ≥ 16 lat) i 292 dzieci (w wieku 2 do < 16 lat) z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym przetoczeniami krwi. W grupie dzieci 52 pacjentów miało 2 do 5 lat. Choroby podstawowe wymagające transfuzji obejmowały talasemię beta, niedokrwistość sierpowatokrwinkową oraz inne niedokrwistości wrodzone lub nabyte (zespoły mielodysplastyczne [MDS], zespół Diamonda-Blackfana, niedokrwistość aplastyczna i inne bardzo rzadkie niedokrwistości).

Leczenie dobowymi dawkami 20 i 30 mg/kg mc. deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej przez jeden rok u dorosłych i dzieci często poddawanych transfuzjom z powodu talasemii beta, prowadziło do zmniejszenia wskaźników całkowitego stężenia żelaza w organizmie; stężenie żelaza w wątrobie zmniejszyło się odpowiednio (w przybliżeniu) o około -0,4 i -8,9 mg Fe/g wątroby (sucha masa uzyskana w biopsji), a stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszyło się odpowiednio (w przybliżeniu) o około -36 i -926 $\mu\text{g/l}$. Po zastosowaniu tych samych dawek współczynniki wydalania żelaza do poboru żelaza wynosiły odpowiednio 1,02 (wskazujący równowagę żelaza netto) i 1,67 (wskazujący wydalanie żelaza netto). Deferazyroks wywołał podobne reakcje u pacjentów z obciążeniem żelazem z innymi postaciami niedokrwistości. Dawki dobowe 10 mg/kg mc. (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) podawane przez jeden rok pozwoliły utrzymać stężenie żelaza w wątrobie i stężenie ferrytyny w surowicy oraz uzyskać równowagę żelaza netto u pacjentów z mniejszym wskaźnikiem transfuzji lub transfuzjami wymiennymi. Stężenie ferrytyny w surowicy oznaczane w comiesięcznych kontrolach odzwierciedlało zmiany stężenia żelaza w wątrobie, wskazując, że tendencje dotyczące stężenia ferrytyny w surowicy mogą służyć do monitorowania odpowiedzi na leczenie. Ograniczone dane kliniczne (29 pacjentów z prawidłową czynnością serca przed leczeniem) z zastosowania MRI wskazują, że leczenie deferazyroksem w dawce 10-30 mg/kg mc. na dobę (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) przez 1 rok może również zmniejszyć stężenie żelaza w sercu (średnio MRI T2* wzrósł z 18,3 do 23,0 milisekund).

Zasadnicza analiza głównego badania porównawczego z udziałem 586 pacjentów chorych na talasemię beta i potransfuzyjne obciążenie żelazem, nie wykazała równoważności (ang. non-inferiority) deferazyroksu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej względem deferoksaminy w analizie całkowitej populacji pacjentów. Analiza *post hoc* tego badania wykazała, że w podgrupie pacjentów ze stężeniem żelaza w wątrobie ≥ 7 mg Fe/g suchej masy leczonych deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (20 i 30 mg/kg mc.) lub deferoksaminą (35 do ≥ 50 mg/kg mc.) uzyskano kryteria równoważności. Jednak u pacjentów ze

stężeniem żelaza w wątrobie <7 mg Fe/g suchej masy leczonych deferazyroksiem, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (5 i 10 mg/kg mc.) lub deferoksaminą (20 do 35 mg/kg mc.) nie ustalono równoważności ze względu na brak równowagi w dawkach obu leków chelatujących. Ten brak równowagi miał miejsce, ponieważ pacjentom przyjmującym deferoksaminę pozwolono pozostać przy dawkowaniu sprzed badania, nawet, jeśli było ono większe niż dawka określona w protokole. W tym badaniu głównym uczestniczyło 56 pacjentów w wieku poniżej 6 lat, z których 28 otrzymywało deferazyroks w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Badania przedkliniczne i kliniczne wykazały, że deferazyroks w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej mógł być równie skuteczny jak deferoksamina, gdy stosowano dawki w stosunku 2:1 (tzn. gdy dawka deferazyroksu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej stanowiła liczbowo połowę dawki deferoksaminy). Jednak te zalecenia dotyczące dawkowania nie zostały ocenione w prospektywnych badaniach klinicznych.

Ponadto, u pacjentów ze stężeniem żelaza w wątrobie ≥ 7 mg Fe/g suchej masy z różnymi rzadkimi niedokrwistościami lub niedokrwistością sierpowatokrwinkową, deferazyroks, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej podawany w dawkach do 20 i 30 mg/kg mc. powodował zmniejszenie stężenia żelaza w wątrobie oraz ferrytyny w surowicy porównywalny do tego, jaki występował u pacjentów z talasemią beta.

U 225 pacjentów z MDS o niskim/pośrednim-1 ryzyku (ang. Low/Int-1 risk) i obciążeniu żelazem spowodowanym transfuzjami krwi, przeprowadzono randomizowane badanie kontrolowane placebo. Wyniki tego badania sugerują, że deferazyroks ma pozytywny wpływ na czas przeżycia wolny od objawów (ang. EFS, złożony punkt końcowy, obejmujący zdarzenia sercowe lub wątrobowe niezakończone zgonem) i stężenie ferrytyny w surowicy. Profil bezpieczeństwa był zgodny z wcześniejszymi badaniami u dorosłych pacjentów z MDS.

W pięcioletnim badaniu obserwacyjnym, w którym deferazyroks podawano 267 dzieciom w wieku 2 do <6 lat (w chwili włączenia do badania) z hemosyderozą spowodowaną transfuzjami, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa stosowania i tolerancji produktu leczniczego Exjade u dzieci w wieku 2 do <6 lat w porównaniu do populacji pacjentów dorosłych i starszych dzieci łącznie, w tym zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy $>33\%$ i powyżej górnej granicy normy w ≥ 2 kolejnych oznaczeniach (3,1%), oraz zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) przekraczającego pięciokrotnie wartość górnej granicy normy (4,3%). Pojedyncze zdarzenia zwiększonej aktywności AlAT i aminotransferazy asparaginianowej były zgłaszane odpowiednio u 20,0% i 8,3% spośród 145 pacjentów, którzy ukończyli badanie.

W badaniu oceniającym bezpieczeństwo stosowania deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej 173 osoby dorosłe i dzieci z talasemią zależną od transfuzji lub z zespołem mielodysplastycznym otrzymywały leczenie przez 24 tygodnie. Obserwowano porównywalny profil bezpieczeństwa stosowania tabletek powlekanych i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

U pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi i obciążeniem żelazem leczenie deferazyroksiem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej było oceniane w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, trwającym 1 rok. W badaniu porównywano skuteczność dwóch różnych schematów leczenia deferazyroksiem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (dawka początkowa 5 mg/kg mc./dobę i 10 mg/kg mc./dobę, 55 pacjentów w każdej grupie badania) i odpowiadającym mu placebo (56 pacjentów). Do badania włączono 145 pacjentów dorosłych i 21 pacjentów pediatrycznych. Pierwszorzędowym parametrem skuteczności była zmiana stężenia żelaza w wątrobie (LIC) po 12 miesiącach leczenia, w odniesieniu do stanu wyjściowego. Jednym z drugorzędowych parametrów skuteczności była zmiana stężenia ferrytyny w surowicy od stanu wyjściowego do czwartego kwartału. W dawce początkowej wynoszącej 10 mg/kg mc./dobę deferazyroks, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej powodował zmniejszenie wskaźników całkowitej zawartości żelaza w organizmie. Stężenie żelaza w wątrobie zmniejszyło się średnio o 3,80 mg Fe/g suchej masy u pacjentów otrzymujących deferazyroks w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (dawka

początkowa 10 mg/kg mc./dobę), a u pacjentów otrzymujących placebo stężenie to zwiększyło się o 0,38 mg Fe/g suchej masy ($p < 0,001$). Stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszyło się przeciętnie o 222,0 $\mu\text{g/l}$ u pacjentów leczonych deferazyroksiem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (dawka początkowa 10 mg/kg mc./dobę) i zwiększyło się przeciętnie o 115 $\mu\text{g/l}$ u pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym deferazyroks (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) jest wchłaniany w średnim czasie potrzebnym do uzyskania maksymalnych stężeń w osoczu (t_{max}) wynoszącym około 1,5 do 4 godzin. Całkowita biodostępność (AUC) deferazyroksu (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) stanowi około 70% biodostępności z doustnej postaci leku w takiej samej dawce. Całkowite pole pod krzywą (AUC) zależności stężenia od czasu było około dwa razy większe, gdy lek przyjmowano z wysokotłuszczowym śniadaniem (zawartość tłuszczu $> 50\%$ kalorii), a zwiększone o 50% - gdy lek przyjmowano ze standardowym śniadaniem. Biodostępność (AUC) deferazyroksu była umiarkowanie (o około 13-25%) zwiększona, gdy lek przyjmowano 30 minut przed posiłkiem o normalnej lub dużej zawartości tłuszczu.

Dystrybucja

Deferazyroks w dużym stopniu (99%) wiąże się z białkami osocza, niemal wyłącznie z albuminą surowicy i charakteryzuje się niską objętością dystrybucji, wynoszącą około 14 litrów u dorosłych.

Metabolizm

Głównym szlakiem przemian metabolicznych deferazyroksu jest glukuronidacja, po czym lek jest wydalany z żółcią. Może wystąpić rozpad glukuronidów w jelicie, a następnie reabsorpcja (krążenie jelitowo-wątrobowe): w badaniu z udziałem zdrowych ochotników podanie cholestyraminy po przyjęciu pojedynczej dawki deferazyroksu spowodowało zmniejszenie ekspozycji na lek (AUC) o 45%.

Deferazyroks jest sprzęgany z kwasem glukuronowym głównie przez UGT1A1, a w mniejszym stopniu także przez UGT1A3. Metabolizm deferazyroksu katalizowany przez CYP450 (utlenianie) wydaje się odgrywać mniejszą rolę u ludzi (8%). W badaniach *in vitro* nie obserwowano zahamowania metabolizmu deferazyroksu przez hydroksymocznik.

Eliminacja

Deferazyroks i jego metabolity są wydalane głównie z kałem (84% dawki). Wydalanie deferazyroksu i jego metabolitów przez nerki jest minimalne (8% dawki). Średni okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił od 8 do 16 godzin. W wydalaniu deferazyroksu z żółcią uczestniczą białka transportujące MRP2 i MXR (BCRP) (ang. breast cancer resistance protein - białko oporności raka piersi).

Liniowość lub nielineowość

W stanie stacjonarnym wartości C_{max} i $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ deferazyroksu zwiększają się w przybliżeniu liniowo w stosunku do dawki. Po podaniu dawek wielokrotnych ekspozycja wzrastała o czynnik kumulacji wynoszący od 1,3 do 2,3.

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci

Całkowita ekspozycja na deferazyroks u młodzieży (12 do ≤ 17 lat) i dzieci (2 do < 12 lat) po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych była mniejsza niż u pacjentów dorosłych. U dzieci w wieku poniżej 6 lat ekspozycja na lek była o około 50% mniejsza niż u dorosłych. Fakt ten nie powinien mieć konsekwencji klinicznych, ponieważ dawkowanie ustalane jest indywidualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Płeć

U kobiet pozorny klirens deferazyroksu jest umiarkowanie mniejszy (o 17,5%) niż u mężczyzn. Fakt ten nie powinien mieć konsekwencji klinicznych, ponieważ dawkowanie ustalane jest indywidualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki deferazyroksu u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat lub starszych).

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki deferazyroksu u pacjentów z zaburzeniami nerek. Farmakokinetyka deferazyroksu nie była zależna od aktywności aminotransferaz wątrobowych nie przekraczającej 5 razy górnej granicy normy.

W badaniu klinicznym podanie deferazyroksu, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, w dawce pojedynczej 20 mg/kg mc. spowodowało zwiększenie średniej ekspozycji o 16% u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh) i o 76% u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh), w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby średnie C_{max} deferazyroksu zwiększyło się o 22%. U jednego pacjenta z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) ekspozycja zwiększyła się 2,8-krotnie (patrz punkt 4.2. i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach donoszono głównie o występowaniu toksycznego działania na nerki oraz zmętnienia soczewki (zaćmy). Podobne wyniki obserwowano w badaniach na nowonarodzonych i młodych zwierzętach. Uważa się, że toksyczne działanie na nerki jest spowodowane głównie usunięciem żelaza z organizmów zwierząt, u których nie występowało wcześniej obciążenie żelazem.

Wyniki badań genotoksyczności *in vitro* były ujemne (test Ames, test aberracji chromosomalnych), podczas gdy deferazyroks powodował tworzenie się mikrojąder *in vivo* w szpiku kostnym – ale nie w wątrobie - u szczurów bez obciążenia żelazem, którym podawano śmiertelne dawki leku. Działania takiego nie obserwowano u szczurów uprzednio obciążonych żelazem. Deferazyroks nie miał działania rakotwórczego, gdy lek podawano szczurom w badaniu trwającym 2 lata i transgenicznym p53+/- heterozygotycznym myszom w badaniu trwającym 6 miesięcy.

Potencjalny toksyczny wpływ na reprodukcję badano u szczurów i królików. Deferazyroks nie działał teratogenicznie, jednak zwiększał częstość występowania zmian w obrębie kośćca i martwych urodzeń u szczurów po podaniu dużych dawek, które miały ciężki toksyczny wpływ na samice bez obciążenia żelazem. Deferazyroks nie miał innego wpływu na płodność i reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Krospowidon typu A
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Laurylosiarczan sodu
Krzemionka koloidalna bezwodna
Stearnian magnezu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie zaleca się rozpuszczania w napojach gazowanych lub mleku, z uwagi na tworzenie się piany i powolne rozpuszczanie.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Al.

EXJADE 125 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Opakowania zawierające 28, 84 lub 252 tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej.

EXJADE 250 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Opakowania zawierające 28, 84 lub 252 tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej.

EXJADE 500 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Opakowania zawierające 28, 84 lub 252 tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej i opakowanie zbiorcze zawierające 294 (3 opakowania po 98) tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EXJADE 125 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

EU/1/06/356/001

EU/1/06/356/002

EU/1/06/356/007

EXJADE 250 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

EU/1/06/356/003

EU/1/06/356/004

EU/1/06/356/008

EXJADE 500 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

EU/1/06/356/005

EU/1/06/356/006

EU/1/06/356/009

EU/1/06/356/010

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 kwietnia 2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EXJADE 90 mg tabletki powlekane
EXJADE 180 mg tabletki powlekane
EXJADE 360 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

EXJADE 90 mg tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 90 mg deferazyroksu.

EXJADE 180 mg tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 180 mg deferazyroksu.

EXJADE 360 mg tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 360 mg deferazyroksu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

EXJADE 90 mg tabletki powlekane

Jasnoniebieska, owalna, dwuwypukła tabletki powlekana o ściętych brzegach, z oznakowaniem (NVR po jednej stronie i 90 po drugiej stronie tabletki). Wymiary tabletki to w przybliżeniu 10,7 mm x 4,2 mm.

EXJADE 180 mg tabletki powlekane

Niebieska, owalna, dwuwypukła tabletki o ściętych brzegach, z oznakowaniem (NVR po jednej stronie i 180 po drugiej stronie tabletki). Wymiary tabletki to w przybliżeniu 14 mm x 5,5 mm.

EXJADE 360 mg tabletki powlekane

Ciemnoniebieska, owalna, dwuwypukła tabletki o ściętych brzegach, z oznakowaniem (NVR po jednej stronie i 360 po drugiej stronie tabletki). Wymiary tabletki to w przybliżeniu 17 mm x 6,7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy EXJADE jest wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku 6 lat i starszych.

Produkt leczniczy EXJADE jest także wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie, w następujących grupach pacjentów:

- u dzieci z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji

- krwi (≥ 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku od 2 do 5 lat, u dorosłych, dzieci i młodzieży z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku nieczęstych transfuzji krwi (< 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku 2 lat i starszych,
- u dorosłych, dzieci i młodzieży z innymi rodzajami niedokrwistości w wieku 2 lat i starszych.

Produkt leczniczy EXJADE jest również wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem wymagającego terapii chelatującej, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub niewystarczające u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi, w wieku 10 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym EXJADE powinno być rozpoczynane i prowadzone przez lekarzy doświadczonych w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem.

Dawkowanie

Obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi

Zaleca się, aby leczenie rozpoczynać po przetoczeniu około 20 jednostek (około 100 ml/kg mc.) koncentratu krwinek czerwonych (KCCz) lub, gdy istnieją dowody z obserwacji klinicznej potwierdzające występowanie przewlekłego obciążenia żelazem (np. stężenie ferrytyny w surowicy > 1000 $\mu\text{g/l}$). Dawki (w mg/kg mc.) należy obliczyć, a następnie zaokrąglić do najbliższej wartości takiej, którą można podać w całych tabletkach.

Terapię chelatującą żelazo stosuje się w celu usunięcia żelaza podanego podczas transfuzji i, w razie konieczności, zmniejszenia istniejącego obciążenia żelazem.

U wszystkich pacjentów należy zachować ostrożność podczas terapii chelatującej, aby zminimalizować ryzyko nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy EXJADE, tabletki powlekane charakteryzują się większą biodostępnością w porównaniu z produktem leczniczym EXJADE w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (patrz punkt 5.2). Przy zmianie terapii z tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej na tabletki powlekane, dawka tabletek powlekanych powinna być o 30% mniejsza niż dawka tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, zaokrąglona do najbliższej całej tabletki.

Odpowiednie dawki dla różnych postaci przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1 Zalecane dawki w leczeniu obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi

	Tabletki powlekane /granulat	Tabletki do sporządzenia zawiesiny doustnej	Transfuzje	Stężenie ferrytyny w surowicy
Dawka początkowa	14 mg/kg mc./dobę	20 mg/kg mc./dobę	Po 20 jednostkach (około 100 ml/kg mc.) KKCz	lub >1000 µg/l
Alternatywne dawki początkowe	21 mg/kg mc./dobę	30 mg/kg mc./dobę	>14 ml/kg mc./miesiąc KKCz (około >4 jednostki/miesiąc dla osoby dorosłej)	
	7 mg/kg mc./dobę	10 mg/kg mc./dobę	<7 ml/kg mc./miesiąc KKCz (około <2 jednostki/miesiąc dla osoby dorosłej)	
Pacjenci skutecznie leczeni deferoxaminą	Jedna trzecia dawki deferoxaminy	Połowa dawki deferoxaminy		
Monitorowanie				Co miesiąc
Zakres docelowy				500-1 000 µg/l
Etapy dostosowywania dawki (co 3-6 miesięcy)	Zwiększanie			>2500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg mc./dobę	5-10 mg/kg mc./dobę		
	Do 28 mg/kg mc./dobę	Do 40 mg/kg mc./dobę		
	Zmniejszanie			<2500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg mc./dobę	5-10 mg/kg mc./dobę		
	U pacjentów leczonych dawkami >21 mg/kg mc./dobę	U pacjentów leczonych dawkami >30 mg/kg mc./dobę		
	- Gdy osiągnięte zostaną wartości docelowe			500-1000 µg/l
Dawka maksymalna	28 mg/kg mc./dobę	40 mg/kg mc./dobę		
Rozważyć przerwanie leczenia				<500 µg/l

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego EXJADE, tabletki powlekane to 14 mg/kg mc. na dobę.

Można rozważyć podanie dawki początkowej 21 mg/kg mc. na dobę u pacjentów, którzy wymagają zmniejszenia zwiększonego stężenia żelaza w organizmie i którzy otrzymują również ponad 14 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg mc. na miesiąc (w przybliżeniu >4 jednostki na miesiąc u dorosłych pacjentów).

Można rozważyć podanie dawki początkowej 7 mg/kg mc. na dobę u pacjentów, którzy nie wymagają zmniejszenia stężenia żelaza w organizmie i którzy otrzymują także mniej niż 7 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg mc. na miesiąc (w przybliżeniu <2 jednostki na miesiąc u dorosłych pacjentów). Odpowiedź pacjentów musi być ściśle kontrolowana, a jeśli leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, powinno być rozważone zwiększenie dawki (patrz punkt 5.1).

W przypadku pacjentów już skutecznie leczonych deferoksaminą, można rozważyć podanie produktu leczniczego EXJADE, tabletki powlekane w dawce początkowej odpowiadającej jednej trzeciej dawki deferoksaminy (np. u pacjenta otrzymującego deferoksaminę w dawce 40 mg/kg mc. na dobę przez 5 dni w tygodniu - lub dawkę równoważną - można zmienić dawkę początkową produktu leczniczego EXJADE, tabletki powlekane na 14 mg/kg mc. na dobę). Jeśli to spowoduje, że dawka dobową będzie mniejsza niż 14 mg/kg mc., odpowiedź pacjentów musi być monitorowana, a jeśli nie uzyskano wystarczającej skuteczności leczenia powinno być rozważone zwiększenie dawki (patrz punkt 5.1).

Dostosowanie dawki

Zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy, a w razie konieczności dostosowanie dawki produktu leczniczego EXJADE co 3 do 6 miesięcy w zależności od tendencji w stężeniu ferrytyny w surowicy. Dostosowywanie dawki należy przeprowadzać stopniowo, zmieniając ją jednorazowo o 3,5 do 7 mg/kg mc., w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta i celów terapeutycznych (utrzymanie lub zmniejszenie obciążenia żelazem). U pacjentów bez odpowiedniej odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu dawek 21 mg/kg mc. (np. ze stężeniami ferrytyny w surowicy stale utrzymującymi się powyżej 2500 µg/l i nie wykazującymi tendencji spadkowej w miarę upływu czasu), można rozważyć podanie dawek do 28 mg/kg mc. Dostępne dane z badań klinicznych dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego EXJADE, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej w dawkach większych niż 30 mg/kg mc. obecnie są ograniczone (264 pacjentów poddanych obserwacji trwającej średnio rok po zwiększeniu dawki). Jeśli po zastosowaniu dawek do 21 mg/kg mc. uzyskuje się jedynie niewielką kontrolę hemosyderozy, dalsze zwiększanie dawki (maksymalnie do 28 mg/kg mc.) może nie zapewnić zadowalającej kontroli i można rozważyć alternatywne metody leczenia. W przypadku nie uzyskania zadowalającej kontroli po zastosowaniu dawek większych niż 21 mg/kg mc., nie należy kontynuować leczenia takimi dawkami, tylko w miarę możliwości rozważyć alternatywne metody leczenia. Nie zaleca się podawania dawek powyżej 28 mg/kg mc., ponieważ istnieje zaledwie ograniczone doświadczenie z zastosowaniem dawek tej wysokości (patrz punkt 5.1).

U pacjentów leczonych dawkami większymi niż 21 mg/kg mc., po uzyskaniu kontroli choroby (np. gdy stężenia ferrytyny w surowicy utrzymują się poniżej wartości 2500 µg/l i wykazują tendencję spadkową w miarę upływu czasu), należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki o 3,5 do 7 mg/kg mc. U pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy osiągnęło wartości docelowe (zazwyczaj pomiędzy 500 a 1000 µg/l) należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki o 3,5 do 7 mg/kg mc., pozwalające utrzymać stężenie ferrytyny w surowicy w zakresie wartości docelowych i zminimalizować ryzyko nadmiernej chelatacji. Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszy się do wartości utrzymujących się poniżej 500 µg/l, należy rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.4).

Zespoły talasemii niezależne od transfuzji krwi

Terapię chelatującą należy rozpoczynać wyłącznie w sytuacji, gdy istnieją dowody na występowanie obciążenia żelazem (stężenie żelaza w wątrobie [ang. *Liver iron concentration* - LIC] ≥ 5 mg Fe/g suchej masy lub stężenie ferrytyny w surowicy stale wynoszące >800 µg/l). Oznaczanie LIC jest preferowaną metodą określania obciążenia żelazem, którą należy stosować wszędzie tam, gdzie jest ona dostępna. U wszystkich pacjentów należy zachować ostrożność podczas terapii chelatującej, aby zminimalizować ryzyko nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy EXJADE, tabletki powlekane charakteryzuje się większą biodostępnością w porównaniu z produktem leczniczym EXJADE w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (patrz punkt 5.2). Przy zmianie terapii z tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej na tabletki powlekane, dawka tabletek powlekanych powinna być o 30% mniejsza niż dawka tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, zaokrąglona do najbliższej całej tabletki.

Odpowiednie dawki dla różnych postaci przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2 Zalecane dawki w leczeniu zespołów talasemii niezależnych od transfuzji krwi

	Tabletki powlekane /granulat	Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej	Stężenie żelaza w wątrobie (LIC)*	Stężenie ferrytyny w surowicy
Dawka początkowa	7 mg/kg mc./dobę	10 mg/kg mc./dobę	≥ 5 mg Fe/g suchej masy	lub >800 $\mu\text{g/l}$
Monitorowanie				Co miesiąc
Etapy dostosowywania dawki (co 3-6 miesięcy)	Zwiększanie		≥ 7 mg Fe/g suchej masy	lub >2000 $\mu\text{g/l}$
	3,5 - 7 mg/kg mc./dobę	5-10 mg/kg mc./dobę		
	Zmniejszanie		<7 mg Fe/g suchej masy	lub ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$
	3,5 - 7 mg/kg mc./dobę	5-10 mg/kg mc./dobę		
Dawka maksymalna	14 mg/kg mc./dobę	20 mg/kg mc./dobę		
	7 mg/kg mc./dobę	10 mg/kg mc./dobę		
	Dla pacjentów dorosłych		nie oceniano	i ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$
	Dla dzieci i młodzieży			
Przerwanie leczenia			<3 mg Fe/g suchej masy	lub <300 $\mu\text{g/l}$
Ponowne leczenie	Niezalecane			

*LIC jest preferowaną metodą oznaczenia przeciążenia żelazem.

Dawka początkowa

Zalecana dobową dawką początkową produktu leczniczego EXJADE, tabletki powlekane u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi wynosi 7 mg/kg mc.

Dostosowanie dawki

Zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy w celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie i zminimalizowania ryzyka nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4). Co 3 do 6 miesięcy leczenia należy rozważyć zwiększenie dawki o 3,5 mg/kg mc. do 7 mg/kg mc., jeśli stężenie LIC wynosi ≥ 7 mg Fe/g suchej masy lub jeśli stężenie ferrytyny w surowicy utrzymuje się powyżej 2000 $\mu\text{g/l}$ i nie wykazuje tendencji spadkowych, a pacjent dobrze toleruje produkt leczniczy. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 14 mg/kg mc., ponieważ nie ma doświadczenia z podawaniem dawek większych od tej wartości u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi.

U pacjentów, u których nie oznaczono stężenia LIC i u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$, dawkowanie nie powinno przekraczać 7 mg/kg mc.

W przypadku pacjentów, którym zwiększono dawkę do >7 mg/kg mc., zaleca się zmniejszenie dawki do 7 mg/kg mc. lub do mniejszych wartości, gdy LIC wyniesie <7 mg Fe/g suchej masy lub gdy stężenie ferrytyny w surowicy wynosi ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$.

Przerwanie leczenia

Po osiągnięciu zadowalającego stężenia żelaza w organizmie (LIC <3 mg Fe/g suchej masy lub stężenie ferrytyny w surowicy <300 $\mu\text{g/l}$) leczenie należy zakończyć. Nie ma dostępnych danych dotyczących wznowienia leczenia u pacjentów, u których dojdzie do ponownej kumulacji żelaza po uzyskaniu zadowalającego stężenia żelaza we krwi i dlatego nie można zalecić wznowienia leczenia.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Zalecenia dotyczące dawkowania u osób w podeszłym wieku są takie same jak opisano powyżej. W badaniach klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku działania niepożądane występowały z większą częstością niż u pacjentów młodszych (zwłaszcza biegunka). Pacjenci z tej grupy powinni być ściśle monitorowani pod kątem możliwych działań niepożądanych wymagających dostosowania dawki leku.

Dzieci i młodzież

Obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi:

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w wieku 2 do 17 lat z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji są takie same jak dla pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.2). Zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy w celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie i zminimalizowania ryzyka nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4). Obliczając dawkę leku należy uwzględnić zmiany masy ciała dzieci w czasie.

U dzieci w wieku między 2 a 5 lat z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji, ekspozycja na lek jest mniejsza niż u dorosłych (patrz punkt 5.2). W tej grupie wiekowej mogą być konieczne większe dawki niż u dorosłych. Jednakże dawka początkowa powinna być taka sama jak dla dorosłych, dostosowana do indywidualnych potrzeb.

Zespoły talasemii niezależne od transfuzji krwi:

U dzieci i młodzieży z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi dawkowanie nie powinno przekraczać 7 mg/kg mc. U tych pacjentów jest niezbędne ściślejsze monitorowanie LIC i stężenia ferrytyny w surowicy, aby uniknąć nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4). Oprócz comiesięcznych oznaczeń stężenia ferrytyny w surowicy, LIC należy kontrolować co trzy miesiące, gdy stężenie ferrytyny w surowicy wyniesie ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Dzieci w wieku od urodzenia do 23 miesięcy:

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego EXJADE u dzieci w wieku od urodzenia do 23 miesięcy. Dane nie są dostępne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Produktu leczniczego EXJADE nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i jest on przeciwwskazany u pacjentów z klirensiem kreatyniny <60 ml/min (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego EXJADE u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) dawkę należy znacząco zmniejszyć, a następnie stopniowo zwiększać do poziomu 50% (patrz punkt 4.4 i 5.2), i u tych pacjentów produkt leczniczy EXJADE musi być stosowany z ostrożnością. U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować czynność wątroby przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Do podania doustnego.

Tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając niewielką ilością wody. U pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całej tabletki, tabletki powlekane mogą być rozkruszone i dosypane w postaci rozkruszonej do półpłynnego pokarmu, np. jogurtu lub przecieru jabłkowego (przetartych jabłek). Należy spożyć natychmiast całą dawkę wraz z pokarmem i nie przechowywać jej do przyszłego wykorzystania.

Tabletki powlekane należy przyjmować raz na dobę, najlepiej o tej samej porze każdego dnia i można je przyjmować na czczo lub z lekkim posiłkiem (patrz punkt 4.5 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie innych środków chelatujących żelazo, ponieważ bezpieczeństwo takiego leczenia skojarzonego nie zostało ustalone (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z klirensiem kreatyniny <60 ml/min.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność nerek

Deferazyroks badano wyłącznie u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy mieszczącym się w granicach normy odpowiedniej dla wieku pacjenta.

W badaniach klinicznych u około 36% pacjentów wystąpiło zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o >33% w ≥ 2 kolejnych oznaczeniach, czasami wykraczające poza górną granicę normy. Zwiększenie to było zależne od dawki. U około dwóch trzecich pacjentów ze zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy >33% od wartości wyjściowych, zwiększenie stężenia zmniejszyło się do wartości mniejszej niż 33%, bez dostosowywania dawki. U pozostałej jednej trzeciej pacjentów zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy nie zawsze odpowiadało na zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. W niektórych przypadkach obserwowano stabilizację stężenia kreatyniny w surowicy tylko po zmniejszeniu dawki. Podczas porejestracyjnego stosowania deferazyroksu zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.8). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, w niektórych przypadkach pogorszenie czynności nerek prowadziło do niewydolności nerek wymagającej czasowych lub przewlekłych dializ.

Przyczyny zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy nie zostały wyjaśnione. Dlatego też należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów jednocześnie otrzymujących leki, które pogarszają czynność nerek oraz u pacjentów otrzymujących duże dawki deferazyroksu i (lub) o mniejszym wskaźniku transfuzji (<7 ml/kg mc. na miesiąc lub <2 jednostki na miesiąc u dorosłych). Mimo, że w badaniach klinicznych po zwiększeniu dawki produktu leczniczego EXJADE, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej powyżej 30 mg/kg mc., nie obserwowano wzrostu częstości występowania działań niepożądanych ze strony nerek, nie można wykluczyć wzrostu ryzyka działań niepożądanych ze strony nerek po zastosowaniu tabletek powlekanych w dawkach powyżej 21 mg/kg mc.

Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia dokonać dwukrotnego oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy. **Stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny** (szacowany za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta lub MDRD u dorosłych oraz wzoru Schwartz'a u dzieci) i (lub) stężenie cystatyny C w surowicy **należy kontrolować przed rozpoczęciem terapii, co tydzień w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu lub modyfikacji leczenia produktem leczniczym EXJADE (w tym po zmianie postaci leku), a następnie co miesiąc.** U pacjentów ze współistniejącymi chorobami nerek oraz u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu pogarszającym czynność nerek, istnieje

większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy zadbać o odpowiednie nawodnienie pacjentów, u których wystąpiła biegunka lub wymioty.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie kwasicy metabolicznej podczas leczenia deferyzyroksem. Większość tych pacjentów miała zaburzenia czynności nerek, choroby cewek nerkowych (zespół Fanconiego) lub biegunkę, bądź stany, których znanym powikłaniem są zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. W tych populacjach należy monitorować równowagę kwasowo-zasadową, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U pacjentów, u których wystąpi kwasica metaboliczna, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym EXJADE.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich postaci chorób cewek nerkowych (takich jak zespół Fanconiego) i niewydolności nerek przebiegających ze zmianami świadomości w kontekście encefalopatii hiperamonemicznej u pacjentów leczonych deferyzyroksem, głównie u dzieci. Zaleca się, aby wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia encefalopatii hiperamonemicznej oraz oznaczać stężenie amoniaku u pacjentów z niewyjaśnionymi zmianami stanu psychicznego podczas leczenia produktem Exjade.

Tabela 3 Dostosowywanie dawki i przerywanie leczenia w związku z monitorowaniem czynności nerek

	Stężenie kreatyniny w surowicy		Klirens kreatyniny
Przed rozpoczęciem leczenia	Dwa razy (2x)	i	Raz (1x)
Przeciwwskazany			<60 ml/min
Monitorowanie			
- Pierwszy miesiąc po rozpoczęciu leczenia lub modyfikacji dawki	Co tydzień	i	Co tydzień
- Później	Co miesiąc	i	Co miesiąc
Zmniejszenie dawki dobowej o 7 mg/kg mc./dobę (postać tabletki powlekane), <i>jeśli wymienione niżej parametry czynności nerek wystąpią podczas dwóch kolejnych wizyt i nie są spowodowane innymi przyczynami</i>			
Osoby dorosłe	>33% powyżej średniej sprzed leczenia	i	Zmniejsza się <DGN* (<90 ml/min)
Dzieci i młodzież	> GGN właściwej dla wieku**	i (lub)	Zmniejsza się <DGN* (<90 ml/min)
Po zmniejszeniu dawki, przerwać leczenie, jeśli			
Dorośli oraz dzieci i młodzież	Utrzymuje się >33% powyżej średniej sprzed leczenia	i (lub)	Zmniejsza się <DGN* (<90 ml/min)
*DGN: dolna granica normy **GGN: górna granica normy			

Leczenie można wznowić w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej.

Można również rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, jeśli wystąpią nieprawidłowości we wskaźnikach czynności kanalików nerkowych i (lub) w zależności od wskazań klinicznych:

- białkomocz (badanie należy wykonać przed leczeniem, a następnie powtarzać co miesiąc)
- cukromocz u pacjentów bez cukrzycy i małe stężenie potasu, fosforanu, magnezu lub moczanu w surowicy, zwiększenie stężenia fosforanów i aminokwasów w moczu (monitorowanie w zależności od potrzeb).

Uszkodzenie cewek nerkowych zgłaszano głównie u dzieci i młodzieży z talasemią beta leczonych produktem leczniczym EXJADE.

Jeśli pomimo zmniejszenia dawki i przerwania leczenia wystąpią podane niżej zaburzenia, pacjentów należy skierować do specjalisty nefrologa i rozważyć wykonanie dalszych specjalistycznych badań (takich jak biopsja nerki):

- stężenie kreatyniny pozostaje istotnie zwiększone i
- utrzymują się nieprawidłowe wartości innego wskaźnika czynności nerek (np. białkomocz, zespół Fanconiego).

Czynność wątroby

U pacjentów leczonych deferazyroksem obserwowano zwiększenie wartości oznaczeń w testach czynnościowych wątroby. W okresie po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, niektóre były śmiertelne. Ciężkie postacie przebiegające ze zmianami świadomości w kontekście encefalopatii hiperamonemicznej mogą wystąpić u pacjentów leczonych deferazyroksem, głównie u dzieci. Zaleca się, aby wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia encefalopatii hiperamonemicznej oraz oznaczać stężenie amoniaku u pacjentów z niewyjaśnionymi zmianami stanu psychicznego podczas leczenia produktem Exjade. Należy starać się zachować właściwy poziom nawodnienia u pacjentów ze zdarzeniami niedoboru płynów (takimi jak biegunka lub wymioty), zwłaszcza u dzieci z chorobą ostrą. Większość zgłoszeń przypadków niewydolności wątroby dotyczyła pacjentów z poważnymi chorobami, w tym z istniejącą uprzednio marskością wątroby. Jednak rola deferazyroksu jako czynnika powodującego lub pogarszającego nie może być wykluczona (patrz punkt 4.8).

Zaleca się, aby kontrolować aktywność aminotransferaz, stężenie bilirubiny i aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc. Jeśli wystąpi stałe, progresywne zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, którego nie można przypisać innym czynnikom, leczenie produktem leczniczym EXJADE należy przerwać. Po ustaleniu przyczyny nieprawidłowych wartości prób czynnościowych wątroby lub po uzyskaniu prawidłowych wartości aktywności aminotransferaz, można rozważyć ostrożne wznowienie leczenia mniejszą dawką ze stopniowym zwiększaniem dawki.

Produkt leczniczy EXJADE nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) (patrz punkt 5.2).

Tabela 4 Podsumowanie zaleceń dotyczących monitorowania bezpieczeństwa stosowania

Badanie	Częstość
Stężenie kreatyniny w surowicy	Dwukrotnie przed rozpoczęciem leczenia. Co tydzień w pierwszym miesiącu leczenia lub po modyfikacji dawki (w tym po zmianie postaci leku). Następnie co miesiąc.
Klirens kreatyniny i (lub) stężenie cystatyny C w osoczu	Przed leczeniem. Co tydzień w pierwszym miesiącu leczenia lub po modyfikacji dawki (w tym po zmianie postaci leku). Następnie co miesiąc.
Białkomocz	Przed leczeniem. Następnie co miesiąc
Inne wskaźniki czynności kanalików nerkowych (takie, jak cukromocz u pacjentów bez cukrzycy oraz małe stężenie potasu, fosforu, magnezu lub kwasu moczowego w surowicy krwi, zwiększenie stężenia fosforanów i aminokwasów w moczu)	W razie potrzeby.
Stężenie aminotransferaz, bilirubiny, fosfatazy zasadowej we krwi	Przed leczeniem. Co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia. Następnie co miesiąc.
Badania słuchu i wzroku	Przed leczeniem. Następnie raz w roku.
Masa ciała, wzrost, rozwój płciowy	Przed leczeniem. Raz w roku u dzieci i młodzieży.

U pacjentów z krótkim przewidywanym czasem przeżycia (np. u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi wysokiego ryzyka), zwłaszcza kiedy choroby współistniejące mogłyby zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, korzyść ze stosowania produktu leczniczego EXJADE może być ograniczona i mniejsza od ewentualnego ryzyka. Dlatego też w tej grupie pacjentów leczenie produktem leczniczym EXJADE nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku z uwagi na większą częstość występowania działań niepożądanych (zwłaszcza biegunki).

Dane pochodzące od dzieci z talasemią niezależną od transfuzji krwi są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Dlatego u dzieci i młodzieży leczenie produktem leczniczym EXJADE powinno być ściśle monitorowane, w celu wykrycia ewentualnych działań niepożądanych i śledzenia obciążenia żelazem. Ponadto, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego EXJADE u dzieci z dużym obciążeniem żelazem i talasemią niezależną od transfuzji krwi, lekarz powinien być świadomy, że skutki długotrwałej ekspozycji tych pacjentów na lek są obecnie nieznanne.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

U pacjentów otrzymujących deferazydoks, w tym u dzieci i młodzieży, zgłaszano przypadki owrzodzenia oraz krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. U niektórych pacjentów występowały liczne wrzody (patrz punkt 4.8). Istnieją doniesienia o wrzodach z powikłaniem w postaci perforacji ściany przewodu pokarmowego. Zgłaszano także przypadki śmiertelnych krwotoków z przewodu pokarmowego, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku z hematologicznymi nowotworami złośliwymi i (lub) małą liczbą płytek krwi. Lekarze i pacjenci powinni zachować czujność względem przedmiotowych i podmiotowych objawów owrzodzenia oraz

krwawienia z przewodu pokarmowego w trakcie leczenia produktem leczniczym EXJADE i szybko wykonać odpowiednie badania dodatkowe i zastosować właściwe leczenie w przypadku podejrzenia ciężkich działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy EXJADE w skojarzeniu z substancjami, takimi jak niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy lub doustne bisfosfoniany, o których wiadomo, że mogą powodować owrzodzenia, i pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe oraz pacjenci z liczbą płytek krwi poniżej $50\ 000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) powinni zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia skóry

Podczas leczenia produktem leczniczym EXJADE mogą wystąpić wysypki skórne. W większości przypadków wysypki ustępują samoistnie. Jeśli przerwanie leczenia okaże się konieczne, podawanie leku można wznowić po ustąpieniu wysypki z zastosowaniem mniejszej dawki, a następnie stopniowo ją zwiększać. W ciężkich przypadkach można rozważyć wznowienie leczenia w skojarzeniu z krótkotrwałym podawaniem doustnego steroidu. Zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. *Stevens-Johnson syndrome*), martwicę toksyczno-rozplywną naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*) i reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), które mogą zagrażać życiu lub być śmiertelne. W przypadku podejrzenia wszelkich ciężkich skórnych reakcji niepożądanych należy natychmiast przerwać leczenie i nie należy go wznowiać. Podczas przepisywania produktu leczniczego, pacjentów należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych i ściśle ich monitorować.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów otrzymujących deferyazyroks zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości (takich jak anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy), a początek tych reakcji u większości pacjentów występował w pierwszym miesiącu leczenia (patrz punkt 4.8). Jeśli występują tego typu reakcje, należy przerwać podawanie produktu leczniczego EXJADE i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne. Nie należy wznowiać leczenia deferyazyroksem u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości, ze względu na ryzyko wstrząsu anafilaktycznego (patrz punkt 4.3).

Widzenie i słyszenie

Donoszono o zaburzeniach słyszenia i widzenia (zmętnieniach soczewki) (patrz punkt 4.8). Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia, a potem w regularnych odstępach (co 12 miesięcy) wykonywać badania słuchu i wzroku (w tym badanie dna oka). W razie stwierdzenia zaburzeń w czasie leczenia, można rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Zaburzenia krwi

Po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych deferyazyroksem zgłaszano przypadki leukopenii, małopłytkowości lub pancytopenii (lub zaostrzenie istniejących cytopenii) i nasilenie niedokrwistości. U większości z tych pacjentów już wcześniej występowały zaburzenia hematologiczne, często związane z niewydolnością szpiku kostnego. Jednak nie można wykluczyć roli produktu leczniczego jako czynnika przyczyniającego się do rozwoju lub nasilenia cytopenii. U pacjentów u których wystąpiła cytopenia o nieznanej etiologii, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Inne uwarunkowania

Zaleca się comiesięczne kontrolowanie stężenia ferrytyny w surowicy, aby ocenić odpowiedź pacjenta na leczenie i uniknąć nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.2). W okresach leczenia dużymi dawkami i wtedy, gdy stężenie ferrytyny w surowicy zbliża się do zakresu wartości docelowych, zaleca się zmniejszenie dawki lub ściślejsze monitorowanie czynności nerek i wątroby oraz stężenia ferrytyny w surowicy. Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy ulegnie stałemu zmniejszeniu poniżej $500\ \mu\text{g/l}$ (w obciążeniu żelazem spowodowanym transfuzjami krwi) lub poniżej $300\ \mu\text{g/l}$ (w zespołach talasemii niezależnych od transfuzji krwi), należy rozważyć przerwanie leczenia.

Należy prowadzić dokumentację i regularną ocenę tendencji w wynikach badań stężenia kreatyniny w surowicy, stężenia ferrytyny w surowicy i aktywności aminotransferaz w surowicy.

W dwóch badaniach klinicznych u dzieci leczonych deferyazyroksiem przez okres do 5 lat, nie obserwowano zmian w zakresie wzrostu i rozwoju seksualnego dzieci (patrz punkt 4.8). Jednak, w ramach ogólnych środków ostrożności dotyczących leczenia dzieci z potransfuzyjnym obciążeniem żelazem, należy przed rozpoczęciem terapii i w regularnych odstępach czasu (co 12 miesięcy) kontrolować masę ciała, wzrost i rozwój seksualny pacjentów.

Zaburzenia czynności serca są znanym powikłaniem ciężkiego obciążenia żelazem. Podczas długotrwałego leczenia produktem leczniczym EXJADE pacjentów z ciężkim obciążeniem żelazem należy monitorować czynność serca.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bezpieczeństwo stosowania deferyazyroksu w skojarzeniu z innymi środkami chelatującymi żelazo nie zostało ustalone. Dlatego produktu nie należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami chelatującymi żelazo (patrz punkt 4.3).

Interakcje z jedzeniem

C_{max} deferyazyroksu w postaci tabletek powlekanych zwiększało się (o 29%), gdy lek przyjmowano z pokarmem wysokotłuszczowym. Produkt leczniczy EXJADE, tabletki powlekane można przyjmować na czczo lub z lekkim posiłkiem, najlepiej o tej samej porze każdego dnia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Produkty lecznicze, które mogą zmniejszyć ogólnoustrojową ekspozycję na produkt EXJADE

Metabolizm deferyazyroksu zależy od enzymów UGT. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie deferyazyroksu (w dawce pojedynczej 30 mg/kg mc. w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) i silnie działającego induktora UGT, ryfampicyny, (w dawce wielokrotnej 600 mg/dobę) spowodowało zmniejszenie ekspozycji na deferyazyroks o 44% (90% CI: 37% - 51%). Dlatego, jednoczesne podanie produktu leczniczego EXJADE z silnie działającym induktorem UGT (np. ryfampiciną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem, rytonawirem) może spowodować zmniejszenie skuteczności produktu leczniczego EXJADE. Podczas jednoczesnego leczenia tymi lekami i po jego zakończeniu, należy monitorować stężenie ferrytyny w surowicy pacjenta i w razie konieczności dostosować dawkę produktu leczniczego EXJADE.

W badaniu mechanistycznym, określającym stopień krążenia jelitowo-wątrobowego, podanie cholestyraminy znacząco zmniejszyło ekspozycję na deferyazyroks (patrz punkt 5.2).

Interakcje z midazolamem i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP3A4

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie deferyazyroksu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej i midazolamu (substratu CYP3A4) spowodowało zmniejszenie ekspozycji na midazolam o 17% (90% CI: 8% - 26%). W warunkach klinicznych efekt ten może być nasilony. Dlatego, biorąc pod uwagę możliwe zmniejszenie skuteczności, należy zachować ostrożność podczas skojarzonego leczenia deferyazyroksiem i substancjami metabolizowanymi przez CYP3A4 (np. cyklosporyną, symwastatyną, hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi, beprydylem, ergotaminą).

Interakcje z repaglinidem i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C8

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie deferyazyroksu, który jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C8 (30 mg/kg mc. na dobę, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) z repaglinidem, substratem CYP2C8, w dawce pojedynczej 0,5 mg, spowodowało zwiększenie AUC i C_{max} repaglinidu odpowiednio 2,3 razy (90% CI [2,03-2,63]) i 1,6 raza (90% CI [1,42-1,84]). W związku z tym, że interakcje z repaglinidem w dawkach większych niż 0,5 mg nie zostały określone, należy unikać jednoczesnego podania deferyazyroksu z repaglinidem. Jeżeli takie połączenie wydaje się konieczne, należy przeprowadzić staranną obserwację kliniczną i monitorować stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.4). Nie można wykluczyć występowania interakcji pomiędzy deferyazyroksiem a innymi substratami CYP2C8 takimi, jak paklitaksel.

Interakcje z teofiliną i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP1A2

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie deferyazyroksu, który jest inhibitorem CYP1A2 (w wielokrotnej dawce 30 mg/kg mc. na dobę, w postaci tabletek do

sporządzania zawiesiny doustnej) i teofiliny, która jest substratem CYP1A2 (dawka pojedyncza 120 mg) spowodowało zwiększenie AUC teofiliny o 84% (90% CI: 73% do 95%). C_{max} po pojedynczej dawce nie uległo zmianie, ale w długotrwałym leczeniu można spodziewać się zwiększenia C_{max} teofiliny. Dlatego jednoczesne stosowanie deferazyroksu z teofiliną nie jest zalecane. Jeśli deferazyroks i teofilina są podawane jednocześnie, należy monitorować stężenie teofiliny i rozważyć zmniejszenie dawki teofiliny. Nie można wykluczyć występowania interakcji pomiędzy deferazyroksiem i innymi substratami CYP1A2. Dla substancji, które w przeważającej części są metabolizowane przez CYP1A2 i mają wąski indeks terapeutyczny (np. klozapina, tyzaniidyna) stosuje się te same zalecenia, jak dla teofiliny.

Inne informacje

Nie przeprowadzono formalnych badań nad jednoczesnym podawaniem deferazyroksu i produktów zobojętniających zawierających glin. Mimo, iż deferazyroks wykazuje mniejsze powinowactwo do glinu niż do żelaza, nie jest zalecane stosowanie tabletek deferazyroksu z produktami zobojętniającymi zawierającymi glin.

Jednoczesne podanie deferazyroksu z substancjami, o których wiadomo, że mogą sprzyjać powstawaniu owrzodzeń, takimi jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym z kwasem acetylosalicylowym podawanym w dużych dawkach), kortykosteroidy i doustne bisfosfoniany może zwiększać ryzyko toksycznego działania na przewód pokarmowy (patrz punkt 4.4). Jednoczesne podawanie deferazyroksu z lekami przeciwzakrzepowymi może też zwiększać ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Podczas stosowania deferazyroksu jednocześnie z tymi substancjami konieczna jest ścisła obserwacja kliniczna.

Równoczesne podawanie deferazyroksu i busulfanu skutkowało zwiększeniem ekspozycji na busulfan (AUC), ale mechanizm tej interakcji pozostaje niewyjaśniony. O ile to możliwe, należy przeprowadzić ocenę właściwości farmakokinetycznych (AUC, klirens) dawki próbnej busulfanu, co pozwoli na dostosowanie dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania deferazyroksu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

W ramach ostrożności zaleca się, by produktu leczniczego EXJADE nie stosować w ciąży, o ile nie jest to zdecydowanie konieczne.

Produkt leczniczy EXJADE może zmniejszać skuteczność działania hormonalnych leków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). U kobiet w wieku rozrodczym podczas stosowania produktu EXJADE zaleca się stosowanie dodatkowych lub alternatywnych niehormonalnych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że deferazyroks szybko i intensywnie przenika do mleka karmiących samic. Nie odnotowano wpływu na potomstwo. Nie wiadomo czy deferazyroks przenika do mleka kobiecego. Nie zaleca się karmienia piersią w czasie przyjmowania produktu leczniczego EXJADE.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działań niepożądanych na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt EXJADE wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpią niezbyt częste działania niepożądane takie, jak zawroty głowy powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych podczas przewlekłego leczenia deferazyrokssem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u dorosłych i dzieci należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe (głównie nudności, wymioty, biegunka lub ból brzucha) oraz wysypka skórna. Biegunka jest obserwowana częściej u dzieci w wieku 2 do 5 lat oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Reakcje te zależą od dawki, są głównie łagodne do umiarkowanych, zwykle przemijające i w większości ustępują nawet pomimo kontynuowania leczenia.

W czasie badań klinicznych u około 36% pacjentów występowało zależne od dawki zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, chociaż w większości przypadków mieściło się ono w granicach normy. Zarówno u dzieci i młodzieży, jak i u dorosłych pacjentów z talasemią beta i obciążeniem żelazem obserwowano zmniejszenie średniego klirensu kreatyniny w pierwszym roku leczenia, istnieją jednak dowody świadczące o braku dalszego zmniejszania się klirensu kreatyniny w kolejnych latach leczenia. Zgłaszano zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych. Zaleca się stosowanie schematów monitorowania parametrów czynności nerek i wątroby dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku. Zaburzenia słuchu (pogorszenie słyszenia) i wzroku (zmętnienie soczewki) występują niezbyt często i również zaleca się coroczne badania (patrz punkt 4.4).

Ciężkie skórne reakcje niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN) i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), były zgłaszane po zastosowaniu produktu leczniczego EXJADE (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania, w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana:	Pancytopenia ¹ , małopłytkowość ¹ , nasiloną niedokrwistość ¹ , Neutropenia ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana:	Reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczyń ruchomych) ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Nieznana:	Kwasica metaboliczna ¹
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często:	Niepokój, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Ból głowy
Niezbyt często:	Zawroty głowy
Zaburzenia oka	
Niezbyt często:	Zaćma, zwyrodnienie plamki
Rzadko:	Zapalenie nerwu wzrokowego

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: Głuchota

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Ból krtani

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Biegunka, zaparcie, wymioty, nudności, ból brzucha, rozdęcie brzucha, niestrawność

Niezbyt często: Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie żołądka (w tym liczne wrzody), owrzodzenie dwunastnicy, zapalenie żołądka

Rzadko: Zapalenie przełyku

Nieznana: Perforacja przewodu pokarmowego¹, ostre zapalenie trzustki¹

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: Zwiększenie aktywności aminotransferaz

Niezbyt często: Zapalenie wątroby, kamica żółciowa

Nieznana: Niewydolność wątroby^{1,2}

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Wysypka, świąd

Niezbyt często: Zaburzenia pigmentacji

Rzadko: Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)

Nieznana: Zespół Stevens-Johnsona¹, zapalenie naczyń spowodowane nadwrażliwością¹, pokrzywka¹, rumień wielopostaciowy¹, łysienie¹, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN)¹

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często: Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Często: Białkomocz

Niezbyt często: Zaburzenia cewek nerkowych² (nabyty zespół Fanconiego), cukromocz

Nieznana: Ostra niewydolność nerek^{1,2}, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek¹, kamica nerkowa¹, martwica cewek nerkowych¹

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Gorączka, obrzęk, zmęczenie

¹ Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Informacje o nich pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych, w których nie zawsze możliwe jest wiarygodne ustalenie częstości występowania lub związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na działanie danego produktu leczniczego.

² Zgłaszano występowanie ciężkich postaci przebiegających ze zmianami świadomości w kontekście encefalopatii hiperamonemicznej.

Opis wybranych działań niepożądanych

U około 2% pacjentów donoszono o występowaniu kamieni żółciowych i związanych z nimi zaburzeń dróg żółciowych. Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych zgłaszano jako działanie niepożądane produktu leczniczego u 2% pacjentów. Zwiększenie aktywności aminotransferaz przekraczające 10 razy górną granicę normy, sugerujące zapalenie wątroby, występowało niezbyt często (0,3%). W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych deferazyroksiem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, niekiedy śmiertelne, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą uprzednio marskością wątroby (patrz punkt 4.4). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie kwasicy metabolicznej. Większość tych pacjentów miała zaburzenia czynności nerek, choroby cewek nerkowych (zespół Fanconiego) lub biegunkę, bądź stany, których znanym powikłaniem są zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej (patrz punkt 4.4). Obserwowano przypadki ciężkiego ostrego zapalenia trzustki u pacjentów bez udokumentowanego występowania zaburzeń żółciowych. Podobnie jak w przypadku stosowania innych środków chelatujących żelazo, u pacjentów przyjmujących deferazyroks niezbyt często obserwowano utratę słuchu w zakresie dźwięków o wysokiej częstotliwości oraz zmętnienie soczewki (wcześnieją zaćmę) (patrz punkt 4.4).

Klirens kreatyniny w obciążeniu żelazem spowodowanym transfuzjami krwi

W retrospektywnej meta-analizie 2102 pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z talasemią beta i obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi, leczonych deferyryksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej w dwóch randomizowanych i czterech otwartych badaniach trwających do pięciu lat, średni klirens kreatyniny zmniejszył się o 13,2% u pacjentów dorosłych (95% CI: -14,4% do -12,1%; n=935) i 9,9% (95% CI: -11,1% do -8,6%; n=1142) u dzieci i młodzieży w pierwszym roku leczenia. U 250 pacjentów pozostających pod obserwacją przez okres do pięciu lat, nie odnotowano dalszej redukcji średniego klirensu kreatyniny.

Badanie kliniczne z udziałem pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi

W badaniu trwającym 1 rok, w którym uczestniczyli pacjenci z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi i obciążeniem żelazem (tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 10 mg/kg mc./dobę), najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z lekiem badanym były: biegunka (9,1%), wysypka (9,1%) i nudności (7,3%). Nieprawidłowe stężenia kreatyniny w surowicy i nieprawidłowe wartości klirensu kreatyniny zgłaszano odpowiednio u 5,5% oraz 1,8% pacjentów. U 1,8% pacjentów zgłaszano zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych przekraczające dwukrotnie wartości początkowe i pięciokrotnie górną granicę normy.

Dzieci i młodzież

W dwóch badaniach klinicznych u dzieci leczonych deferyryksem przez okres do 5 lat nie obserwowano zmian w zakresie wzrostu i rozwoju seksualnego dzieci (patrz punkt 4.4).

Biegunka jest zgłaszana częściej u dzieci w wieku 2 do 5 lat niż u starszych pacjentów.

Tubulopatia nerkowa była głównie zgłaszana u dzieci i młodzieży z beta-talasemią leczonych deferyryksem. W doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano wysoki odsetek przypadków kwasicy metabolicznej u dzieci, w kontekście zespołu Fanconiego.

Zgłaszano ostre zapalenie trzustki, zwłaszcza u dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Aleje Jerozolimskie 181C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Wczesne oznaki ostrego przedawkowania to objawy ze strony układu trawiennego, takie jak ból brzucha, biegunka, nudności i wymioty. Zgłaszano występowanie zaburzeń wątroby i nerek, w tym przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i stężenia kreatyniny ustępującego po zaprzestaniu leczenia. Błędne podanie pojedynczej dawki 90 mg/kg spowodowało wystąpienie zespołu Fanconiego, który ustąpił po leczeniu.

Nie ma swoistego antidotum na deferyryroks. W postępowaniu z przedawkowaniem wskazane może być zastosowanie standardowych procedur, a także leczenie objawowe, jeśli jest ono medycznie właściwe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki chelatujące żelazo, kod ATC: V03AC03

Mechanizm działania

Deferazyroks jest czynnym lekiem chelatującym działającym po podaniu doustnym, o działaniu wysoce selektywnym w stosunku do żelaza (III). Jest on trójwartościowym ligandem, wiążącym żelazo z dużym powinowactwem, w stosunku 2:1. Deferazyroks sprzyja wydalaniu żelaza, głównie z kałem. Deferazyroks charakteryzuje się małym powinowactwem do cynku i miedzi, i nie powoduje stałego zmniejszania stężeń tych metali w surowicy.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu metabolicznym równowagi żelaza z udziałem pacjentów z talasemią i obciążeniem żelazem deferazyroks podawany w dawkach dobowych 10, 20 i 40 mg/kg mc. (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) powodował wydalanie żelaza (netto) odpowiednio w ilościach (średnio) 0,119, 0,329 i 0,445 Fe/kg mc. na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania skuteczności klinicznej zostały przeprowadzone z deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Deferazyroks zbadano u 411 dorosłych (w wieku ≥ 16 lat) i 292 dzieci (w wieku 2 do < 16 lat) z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym przetoczeniami krwi. W grupie dzieci 52 pacjentów miało 2 do 5 lat. Choroby podstawowe wymagające transfuzji obejmowały talasemię beta, niedokrwistość sierpowatokrwinkową oraz inne niedokrwistości wrodzone lub nabyte (zespoły mielodysplastyczne [MDS], zespół Diamonda-Blackfana, niedokrwistość aplastyczna i inne bardzo rzadkie niedokrwistości).

Leczenie dobowymi dawkami 20 i 30 mg/kg mc. deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej przez jeden rok u dorosłych i dzieci często poddawanych transfuzjom z powodu talasemii beta, prowadziło do zmniejszenia wskaźników całkowitego stężenia żelaza w organizmie; stężenie żelaza w wątrobie zmniejszyło się odpowiednio (w przybliżeniu) o około -0,4 i -8,9 mg Fe/g wątroby (sucha masa uzyskana w biopsji), a stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszyło się odpowiednio (w przybliżeniu) o około -36 i -926 $\mu\text{g/l}$. Po zastosowaniu tych samych dawek współczynniki wydalania żelaza do poboru żelaza wynosiły odpowiednio 1,02 (wskazujący równowagę żelaza netto) i 1,67 (wskazujący wydalanie żelaza netto). Deferazyroks wywołał podobne reakcje u pacjentów z obciążeniem żelazem z innymi postaciami niedokrwistości. Dawki dobowe 10 mg/kg mc. (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) podawane przez jeden rok pozwoliły utrzymać stężenie żelaza w wątrobie i stężenie ferrytyny w surowicy oraz uzyskać równowagę żelaza netto u pacjentów z mniejszym wskaźnikiem transfuzji lub transfuzjami wymiennymi. Stężenie ferrytyny w surowicy oznaczane w comiesięcznych kontrolach odzwierciedlało zmiany stężenia żelaza w wątrobie, wskazując, że tendencje dotyczące stężenia ferrytyny w surowicy mogą służyć do monitorowania odpowiedzi na leczenie. Ograniczone dane kliniczne (29 pacjentów z prawidłową czynnością serca przed leczeniem) z zastosowania MRI wskazują, że leczenie deferazyroksem w dawce 10-30 mg/kg mc. na dobę (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) przez 1 rok może również zmniejszyć stężenie żelaza w sercu (średnio MRI T2* wzrósł z 18,3 do 23,0 milisekund).

Zasadnicza analiza głównego badania porównawczego z udziałem 586 pacjentów chorych na talasemię beta i potransfuzyjne obciążenie żelazem, nie wykazała równoważności (ang. non-inferiority) deferazyroksu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej względem deferoksaminy w analizie całkowitej populacji pacjentów. Analiza *post hoc* tego badania wykazała, że w podgrupie pacjentów ze stężeniem żelaza w wątrobie ≥ 7 mg Fe/g suchej masy leczonych deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (20 i 30 mg/kg mc.) lub deferoksaminą (35 do ≥ 50 mg/kg mc.) uzyskano kryteria równoważności. Jednak u pacjentów z

stężeniem żelaza w wątrobie <7 mg Fe/g suchej masy leczonych deferazyroksiem, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (5 i 10 mg/kg mc.) lub deferoksaminą (20 do 35 mg/kg mc.) nie ustalono równoważności ze względu na brak równowagi w dawkach obu leków chelatujących. Ten brak równowagi miał miejsce, ponieważ pacjentom przyjmującym deferoksaminę pozwolono pozostać przy dawkowaniu sprzed badania, nawet, jeśli było ono większe niż dawka określona w protokole. W tym badaniu głównym uczestniczyło 56 pacjentów w wieku poniżej 6 lat, z których 28 otrzymywało deferazyroks w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Badania przedkliniczne i kliniczne wykazały, że deferazyroks w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej mógł być równie skuteczny jak deferoksamina, gdy stosowano dawki w stosunku 2:1 (tzn. gdy dawka deferazyroksu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej stanowiła liczbowo połowę dawki deferoksaminy). W przypadku deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych można rozważyć stosunek dawek 3:1 (tzn. dawkę deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych, która liczbowo stanowi jedną trzecią dawki deferoksaminy). Jednak te zalecenia dotyczące dawkowania nie zostały ocenione w prospektywnych badaniach klinicznych.

Ponadto, u pacjentów ze stężeniem żelaza w wątrobie ≥ 7 mg Fe/g suchej masy z różnymi rzadkimi niedokrwistościami lub niedokrwistością sierpowatokrwinkową, deferazyroks, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej podawany w dawkach do 20 i 30 mg/kg mc. powodował zmniejszenie stężenia żelaza w wątrobie oraz ferrytyny w surowicy porównywalny do tego, jaki występował u pacjentów z talasemią beta.

U 225 pacjentów z MDS o niskim/pośrednim-1 ryzyku (ang. Low/Int-1 risk) i obciążeniu żelazem spowodowanym transfuzjami krwi, przeprowadzono randomizowane badanie kontrolowane placebo. Wyniki tego badania sugerują, że deferazyroks ma pozytywny wpływ na czas przeżycia wolny od objawów (ang. EFS, złożony punkt końcowy, obejmujący zdarzenia sercowe lub wątrobowe niezakończone zgonem) i stężenie ferrytyny w surowicy. Profil bezpieczeństwa był zgodny z wcześniejszymi badaniami u dorosłych pacjentów z MDS.

W pięcioletnim badaniu obserwacyjnym, w którym deferazyroks podawano 267 dzieciom w wieku 2 do <6 lat (w chwili włączenia do badania) z hemosyderozą spowodowaną transfuzjami, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa stosowania i tolerancji produktu leczniczego Exjade u dzieci w wieku 2 do <6 lat w porównaniu do populacji pacjentów dorosłych i starszych dzieci łącznie, w tym zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy $>33\%$ i powyżej górnej granicy normy w ≥ 2 kolejnych oznaczeniach (3,1%), oraz zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) przekraczającego pięciokrotnie wartości górnej granicy normy (4,3%). Pojedyncze zdarzenia zwiększonej aktywności AlAT i aminotransferazy asparaginianowej były zgłaszane odpowiednio u 20,0% i 8,3% spośród 145 pacjentów, którzy ukończyli badanie.

W badaniu oceniającym bezpieczeństwo stosowania deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej 173 osoby dorosłe i dzieci z talasemią zależną od transfuzji lub z zespołem mielodysplastycznym otrzymywały leczenie przez 24 tygodnie. Obserwowano porównywalny profil bezpieczeństwa stosowania tabletek powlekanych i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

U pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi i obciążeniem żelazem leczenie deferazyroksiem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej było oceniane w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, trwającym 1 rok. W badaniu porównywano skuteczność dwóch różnych schematów leczenia deferazyroksiem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (dawka początkowa 5 mg/kg mc./dobę i 10 mg/kg mc./dobę, 55 pacjentów w każdej grupie badania) i odpowiadającym mu placebo (56 pacjentów). Do badania włączono 145 pacjentów dorosłych i 21 pacjentów pediatrycznych. Pierwszorzędowym parametrem skuteczności była zmiana stężenia żelaza w wątrobie (LIC) po 12 miesiącach leczenia, w odniesieniu do stanu wyjściowego. Jednym z drugorzędowych parametrów skuteczności była zmiana stężenia ferrytyny w surowicy od stanu wyjściowego do czwartego kwartału. W dawce początkowej wynoszącej 10 mg/kg mc./dobę deferazyroks, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej powodował zmniejszenie wskaźników całkowitej zawartości żelaza

w organizmie. Stężenie żelaza w wątrobie zmniejszyło się średnio o 3,80 mg Fe/g suchej masy u pacjentów otrzymujących deferyazyroks w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (dawka początkowa 10 mg/kg mc./dobę), a u pacjentów otrzymujących placebo stężenie to zwiększyło się o 0,38 mg Fe/g suchej masy ($p < 0,001$). Stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszyło się przeciętnie o 222,0 $\mu\text{g/l}$ u pacjentów leczonych deferyazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (dawka początkowa 10 mg/kg mc./dobę) i zwiększyło się przeciętnie o 115 $\mu\text{g/l}$ u pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy EXJADE, tabletki powlekane charakteryzuje się większą biodostępnością w porównaniu z produktem leczniczym EXJADE w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. Po dostosowaniu dawki postać farmaceutyczna tabletki powlekane (dawka 360 mg) była równoważna z produktem leczniczym EXJADE w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (dawka 500 mg) w odniesieniu do średniego pola wielkości pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) na czczo. Wartość C_{max} zwiększyła się o 30% (90% CI: 20,3% - 40,0%); jednak analiza stosunku narażenia klinicznego do odpowiedzi nie dostarczyła dowodów na występowanie klinicznie istotnych efektów tego wzrostu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym deferyazyroks (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) jest wchłaniany w średnim czasie potrzebnym do uzyskania maksymalnych stężeń w osoczu (t_{max}) wynoszącym około 1,5 do 4 godzin. Całkowita biodostępność (AUC) deferyazyroksu (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) stanowi około 70% biodostępności z doustnej postaci leku. Biodostępność całkowita tabletek powlekanych nie została ustalona. Biodostępność deferyazyroksu z tabletek powlekanych była o 36% większa niż z tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Badanie wpływu pokarmu z udziałem zdrowych ochotników, którym tabletki powlekane podawano na czczo i podczas niskotłuszczowego (zawartość tłuszczu $< 10\%$ kalorii) lub wysokotłuszczowego (zawartość tłuszczu $> 50\%$ kalorii) posiłku wskazało, że wartości AUC i C_{max} były nieznacznie zmniejszone po posiłku niskotłuszczowym (odpowiednio o 11% i 16%). Po spożyciu wysokotłuszczowego posiłku wartości AUC i C_{max} zwiększały się (odpowiednio o 18% i 29%). Zwiększenie wartości C_{max} spowodowane zmianą postaci farmaceutycznej oraz zwiększenie spowodowane wpływem wysokotłuszczowego posiłku może się sumować, dlatego zaleca się by tabletki powlekane przyjmować na czczo lub z lekkim posiłkiem.

Dystrybucja

Deferyazyroks w dużym stopniu (99%) wiąże się z białkami osocza, niemal wyłącznie z albuminą surowicy i charakteryzuje się niską objętością dystrybucji, wynoszącą około 14 litrów u dorosłych.

Metabolizm

Głównym szlakiem przemian metabolicznych deferyazyroksu jest glukuronidacja, po czym lek jest wydalany z żółcią. Może wystąpić rozpad glukuronidów w jelicie, a następnie reabsorpcja (krążenie jelitowo-wątrobowe): w badaniu z udziałem zdrowych ochotników podanie cholestyraminy po przyjęciu pojedynczej dawki deferyazyroksu spowodowało zmniejszenie ekspozycji na lek (AUC) o 45%.

Deferyazyroks jest sprzęgany z kwasem glukuronowym głównie przez UGT1A1, a w mniejszym stopniu także przez UGT1A3. Metabolizm deferyazyroksu katalizowany przez CYP450 (utlenianie) wydaje się odgrywać mniejszą rolę u ludzi (8%). W badaniach *in vitro* nie obserwowano zahamowania metabolizmu deferyazyroksu przez hydroksymocznik.

Eliminacja

Deferyazyroks i jego metabolity są wydalane głównie z kałem (84% dawki). Wydalanie deferyazyroksu i jego metabolitów przez nerki jest minimalne (8% dawki). Średni okres półtrwania w fazie eliminacji

($t_{1/2}$) wynosił od 8 do 16 godzin. W wydalaniu deferyzyroksu z żółcią uczestniczą białka transportujące MRP2 i MXR (BCRP) (ang. breast cancer resistance protein - białko oporności raka piersi).

Liniowość lub nieliniowość

W stanie stacjonarnym wartości C_{max} i AUC_{0-24h} deferyzyroksu zwiększają się w przybliżeniu liniowo w stosunku do dawki. Po podaniu dawek wielokrotnych ekspozycja wzrastała o czynnik kumulacji wynoszący od 1,3 do 2,3.

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci

Całkowita ekspozycja na deferyzyroks u młodzieży (12 do ≤ 17 lat) i dzieci (2 do < 12 lat) po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych była mniejsza niż u pacjentów dorosłych. U dzieci w wieku poniżej 6 lat ekspozycja na lek była o około 50% mniejsza niż u dorosłych. Fakt ten nie powinien mieć konsekwencji klinicznych, ponieważ dawkowanie ustalane jest indywidualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Płeć

U kobiet pozorny klirens deferyzyroksu jest umiarkowanie mniejszy (o 17,5%) niż u mężczyzn. Fakt ten nie powinien mieć konsekwencji klinicznych, ponieważ dawkowanie ustalane jest indywidualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki deferyzyroksu u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat lub starszych).

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki deferyzyroksu u pacjentów z zaburzeniami nerek. Farmakokinetyka deferyzyroksu nie była zależna od aktywności aminotransferaz wątrobowych nie przekraczającej 5 razy górnej granicy normy.

W badaniu klinicznym podanie deferyzyroksu, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, w dawce pojedynczej 20 mg/kg mc. spowodowało zwiększenie średniej ekspozycji o 16% u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh) i o 76% u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh), w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby średnie C_{max} deferyzyroksu zwiększyło się o 22%. U jednego pacjenta z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) ekspozycja zwiększyła się 2,8-krotnie (patrz punkt 4.2. i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach donoszono głównie o występowaniu toksycznego działania na nerki oraz zmętnienia soczewki (zaćmy). Podobne wyniki obserwowano w badaniach na nowonarodzonych i młodych zwierzętach. Uważa się, że toksyczne działanie na nerki jest spowodowane głównie usunięciem żelaza z organizmów zwierząt, u których nie występowało wcześniej obciążenie żelazem.

Wyniki badań genotoksyczności *in vitro* były ujemne (test Ames, test aberracji chromosomalnych), podczas gdy deferyzyroks powodował tworzenie się mikrojąder *in vivo* w szpiku kostnym – ale nie w wątrobie - u szczurów bez obciążenia żelazem, którym podawano śmiertelne dawki leku. Działania takiego nie obserwowano u szczurów uprzednio obciążonych żelazem. Deferyzyroks nie miał działania rakotwórczego, gdy lek podawano szczurom w badaniu trwającym 2 lata i transgenicznym p53+/- heterozygotycznym myszom w badaniu trwającym 6 miesięcy.

Potencjalny toksyczny wpływ na reprodukcję badano u szczurów i królików. Deferazyroks nie działał teratogenicznie, jednak zwiększał częstość występowania zmian w obrębie kośćca i martwych urodzeń u szczurów po podaniu dużych dawek, które miały ciężki toksyczny wpływ na samice bez obciążenia żelazem. Deferazyroks nie miał innego wpływu na płodność i reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Powidon
Stearynian magnezu
Krzemionka koloidalna bezwodna
Poloksamer

Substancje powlekające:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (4000)
Talk
Lak glinowy indygotyny (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Al.

Opakowania zawierające 30 lub 90 tabletek powlekanych, lub opakowanie zbiorcze zawierające 300 (10 opakowań po 30) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EXJADE 90 mg tabletki powlekane

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg tabletki powlekane

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg tabletki powlekane

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 kwietnia 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EXJADE 90 mg granulat w saszetce
EXJADE 180 mg granulat w saszetce
EXJADE 360 mg granulat w saszetce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

EXJADE 90 mg granulat

Jedna saszetka zawiera 90 mg deferyazyroksu.

EXJADE 180 mg granulat

Jedna saszetka zawiera 180 mg deferyazyroksu.

EXJADE 360 mg granulat

Jedna saszetka zawiera 360 mg deferyazyroksu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat w saszetce (granulat)

Granulat biały do prawie białego

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy EXJADE jest wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku 6 lat i starszych.

Produkt leczniczy EXJADE jest także wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoxaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie, w następujących grupach pacjentów:

- u dzieci z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku od 2 do 5 lat,
- u dorosłych, dzieci i młodzieży z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku nieczęstych transfuzji krwi (< 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku 2 lat i starszych,
- u dorosłych, dzieci i młodzieży z innymi rodzajami niedokrwistości w wieku 2 lat i starszych.

Produkt leczniczy EXJADE jest również wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem wymagającego terapii chelatującej, gdy leczenie deferoxaminą jest przeciwwskazane lub niewystarczające u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi, w wieku 10 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym EXJADE powinno być rozpoczynane i prowadzone przez lekarzy doświadczonych w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem.

Dawkowanie

Obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi

Zaleca się, aby leczenie rozpoczynać po przetoczeniu około 20 jednostek (około 100 ml/kg mc.) koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) lub, gdy istnieją dowody z obserwacji klinicznej potwierdzające występowanie przewlekłego obciążenia żelazem (np. stężenie ferrytyny w surowicy >1000 µg/l). Dawki (w mg/kg mc.) należy obliczyć, a następnie zaokrąglić do najbliższej wartości takiej, którą można podać z całej saszetki.

Terapię chelatującą żelazo stosuje się w celu usunięcia żelaza podanego podczas transfuzji i, w razie konieczności, zmniejszenia istniejącego obciążenia żelazem.

U wszystkich pacjentów należy zachować ostrożność podczas terapii chelatującej, aby zminimalizować ryzyko nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy EXJADE, granulatu charakteryzuje się większą biodostępnością w porównaniu z produktem leczniczym EXJADE w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (patrz punkt 5.2). Przy zmianie terapii z tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej na granulatu, dawka granulatu powinna być o 30% mniejsza niż dawka tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, zaokrąglona do najbliższej całej saszetki.

Odpowiednie dawki dla różnych postaci przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1 Zalecane dawki w leczeniu obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi

	Tabletki powlekane /granulat	Tabletki do sporządzenia zawiesiny doustnej	Transfuzje	Stężenie ferrytyny w surowicy
Dawka początkowa	14 mg/kg mc./dobę	20 mg/kg mc./dobę	Po 20 jednostkach (około 100 ml/kg mc.) KKCz	lub >1000 µg/l
Alternatywne dawki początkowe	21 mg/kg mc./dobę	30 mg/kg mc./dobę	>14 ml/kg mc./miesiąc KKCz (około >4 jednostki/miesiąc dla osoby dorosłej)	
	7 mg/kg mc./dobę	10 mg/kg mc./dobę	<7 ml/kg mc./miesiąc KKCz (około <2 jednostki/miesiąc dla osoby dorosłej)	
Pacjenci skutecznie leczeni deferoxaminą	Jedna trzecia dawki deferoxaminy	Połowa dawki deferoxaminy		
Monitorowanie				Co miesiąc
Zakres docelowy				500-1 000 µg/l
Etapy dostosowywania dawki (co 3-6 miesięcy)	Zwiększanie			>2500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg mc./dobę	5-10 mg/kg mc./dobę		
	Do 28 mg/kg mc./dobę	Do 40 mg/kg mc./dobę		
	Zmniejszanie			<2500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg mc./dobę	5-10 mg/kg mc./dobę		
	U pacjentów leczonych dawkami >21 mg/kg mc./dobę	U pacjentów leczonych dawkami >30 mg/kg mc./dobę		
	- Gdy osiągnięte zostaną wartości docelowe			500-1000 µg/l
Dawka maksymalna	28 mg/kg mc./dobę	40 mg/kg mc./dobę		
Rozważyć przerwanie leczenia				<500 µg/l

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego EXJADE, granulat to 14 mg/kg mc. na dobę.

Można rozważyć podanie dawki początkowej 21 mg/kg mc. na dobę u pacjentów, którzy wymagają zmniejszenia zwiększonego stężenia żelaza w organizmie i którzy otrzymują również ponad 14 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg mc. na miesiąc (w przybliżeniu >4 jednostki na miesiąc u dorosłych pacjentów).

Można rozważyć podanie dawki początkowej 7 mg/kg mc. na dobę u pacjentów, którzy nie wymagają zmniejszenia stężenia żelaza w organizmie i którzy otrzymują także mniej niż 7 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg mc. na miesiąc (w przybliżeniu <2 jednostki na miesiąc u dorosłych pacjentów). Odpowiedź pacjentów musi być ściśle kontrolowana, a jeśli leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, powinno być rozważone zwiększenie dawki (patrz punkt 5.1).

W przypadku pacjentów już skutecznie leczonych deferoksaminą, można rozważyć podanie produktu leczniczego EXJADE, granulat w dawce początkowej odpowiadającej jednej trzeciej dawki deferoksaminy (np. u pacjenta otrzymującego deferoksaminę w dawce 40 mg/kg mc. na dobę przez 5 dni w tygodniu - lub dawkę równoważną - można zmienić dawkę początkową produktu leczniczego EXJADE, granulat na 14 mg/kg mc. na dobę). Jeśli to spowoduje, że dawka dobową będzie mniejsza niż 14 mg/kg mc., odpowiedź pacjentów musi być monitorowana, a jeśli nie uzyskano wystarczającej skuteczności leczenia powinno być rozważone zwiększenie dawki (patrz punkt 5.1).

Dostosowanie dawki

Zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy, a w razie konieczności dostosowanie dawki produktu leczniczego EXJADE co 3 do 6 miesięcy w zależności od tendencji w stężeniu ferrytyny w surowicy. Dostosowywanie dawki należy przeprowadzać stopniowo, zmieniając ją jednorazowo o 3,5 do 7 mg/kg mc., w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta i celów terapeutycznych (utrzymanie lub zmniejszenie obciążenia żelazem). U pacjentów bez odpowiedniej odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu dawek 21 mg/kg mc. (np. ze stężeniami ferrytyny w surowicy stale utrzymującymi się powyżej 2500 µg/l i nie wykazującymi tendencji spadkowej w miarę upływu czasu), można rozważyć podanie dawek do 28 mg/kg mc. Obecnie dane z badań klinicznych dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego EXJADE, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej w dawkach większych niż 30 mg/kg mc. są ograniczone (264 pacjentów poddanych obserwacji trwającej średnio rok po zwiększeniu dawki). Jeśli po zastosowaniu dawek do 21 mg/kg mc. uzyskuje się jedynie niewielką kontrolę hemosyderozy, dalsze zwiększanie dawki (maksymalnie do 28 mg/kg mc.) może nie zapewnić zadowalającej kontroli i można rozważyć alternatywne metody leczenia. W przypadku nie uzyskania zadowalającej kontroli po zastosowaniu dawek większych niż 21 mg/kg mc., nie należy kontynuować leczenia takimi dawkami, tylko w miarę możliwości rozważyć alternatywne metody leczenia. Nie zaleca się podawania dawek powyżej 28 mg/kg mc., ponieważ istnieje zaledwie ograniczone doświadczenie z zastosowaniem dawek tej wysokości (patrz punkt 5.1).

U pacjentów leczonych dawkami większymi niż 21 mg/kg mc., po uzyskaniu kontroli choroby (np. gdy stężenia ferrytyny w surowicy utrzymują się poniżej wartości 2500 µg/l i wykazują tendencję spadkową w miarę upływu czasu), należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki o 3,5 do 7 mg/kg mc. U pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy osiągnęło wartości docelowe (zazwyczaj pomiędzy 500 a 1000 µg/l) należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki o 3,5 do 7 mg/kg mc., pozwalające utrzymać stężenie ferrytyny w surowicy w zakresie wartości docelowych i zminimalizować ryzyko nadmiernej chelatacji. Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszy się do wartości utrzymujących się poniżej 500 µg/l, należy rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.4).

Zespoły talasemii niezależne od transfuzji krwi

Terapię chelatującą należy rozpoczynać wyłącznie w sytuacji, gdy istnieją dowody na występowanie obciążenia żelazem (stężenie żelaza w wątrobie [ang. *Liver iron concentration* - LIC] ≥ 5 mg Fe/g suchej masy lub stężenie ferrytyny w surowicy stale wynoszące >800 µg/l). Oznaczanie LIC jest preferowaną metodą określania obciążenia żelazem, którą należy stosować wszędzie tam, gdzie jest ona dostępna. U wszystkich pacjentów należy zachować ostrożność podczas terapii chelatującej, aby zminimalizować ryzyko nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy EXJADE, granulat charakteryzuje się większą biodostępnością w porównaniu z produktem leczniczym EXJADE w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (patrz punkt 5.2). Przy zmianie terapii z tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej na granulat, dawka granulatu powinna być o 30% mniejsza niż dawka tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, zaokrąglona do najbliższej całej saszetki.

Odpowiednie dawki dla różnych postaci przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2 Zalecane dawki w leczeniu zespołów talasemii niezależnych od transfuzji krwi

	Tabletki powlekane /granulat	Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej	Stężenie żelaza w wątrobie (LIC)*	Stężenie ferrytyny w surowicy
Dawka początkowa	7 mg/kg mc./dobę	10 mg/kg mc./dobę	≥ 5 mg Fe/g suchej masy	lub >800 $\mu\text{g/l}$
Monitorowanie				Co miesiąc
Etapy dostosowywania dawki (co 3-6 miesięcy)	Zwiększanie		≥ 7 mg Fe/g suchej masy	lub >2000 $\mu\text{g/l}$
	3,5 - 7 mg/kg mc./dobę	5-10 mg/kg mc./dobę		
	Zmniejszanie		<7 mg Fe/g suchej masy	lub ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$
	3,5 - 7 mg/kg mc./dobę	5-10 mg/kg mc./dobę		
Dawka maksymalna	14 mg/kg mc./dobę	20 mg/kg mc./dobę		
	7 mg/kg mc./dobę	10 mg/kg mc./dobę		
	Dla pacjentów dorosłych		nie oceniano	i ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$
	Dla dzieci i młodzieży			
Przerwanie leczenia			<3 mg Fe/g suchej masy	lub <300 $\mu\text{g/l}$
Ponowne leczenie	Niezalecane			

*LIC jest preferowaną metodą oznaczenia przeciążenia żelazem.

Dawka początkowa

Zalecana dobową dawką początkową produktu leczniczego EXJADE, granulat u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi wynosi 7 mg/kg mc.

Dostosowanie dawki

Zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy w celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie i zminimalizowania ryzyka nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4). Co 3 do 6 miesięcy leczenia należy rozważyć zwiększenie dawki o 3,5 mg/kg mc. do 7 mg/kg mc., jeśli stężenie LIC wynosi ≥ 7 mg Fe/g suchej masy lub jeśli stężenie ferrytyny w surowicy utrzymuje się powyżej 2000 $\mu\text{g/l}$ i nie wykazuje tendencji spadkowych, a pacjent dobrze toleruje produkt leczniczy. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 14 mg/kg mc., ponieważ nie ma doświadczenia z podawaniem dawek większych od tej wartości u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi.

U pacjentów, u których nie oznaczono stężenia LIC i u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$, dawkowanie nie powinno przekraczać 7 mg/kg mc.

W przypadku pacjentów, którym zwiększono dawkę do >7 mg/kg mc., zaleca się zmniejszenie dawki do 7 mg/kg mc. lub do mniejszych wartości, gdy LIC wyniesie <7 mg Fe/g suchej masy lub gdy stężenie ferrytyny w surowicy wynosi ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$.

Przerwanie leczenia

Po osiągnięciu zadowalającego stężenia żelaza w organizmie (LIC <3 mg Fe/g suchej masy lub stężenie ferrytyny w surowicy <300 $\mu\text{g/l}$) leczenie należy zakończyć. Nie ma dostępnych danych dotyczących wznowiania leczenia u pacjentów, u których dojdzie do ponownej kumulacji żelaza po uzyskaniu zadowalającego stężenia żelaza we krwi i dlatego nie można zalecić wznowienia leczenia.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Zalecenia dotyczące dawkowania u osób w podeszłym wieku są takie same jak opisano powyżej. W badaniach klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku działania niepożądane występowały z większą częstością niż u pacjentów młodszych (zwłaszcza biegunka). Pacjenci z tej grupy powinni być ściśle monitorowani pod kątem możliwych działań niepożądanych wymagających dostosowania dawki leku.

Dzieci i młodzież

Obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi:

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w wieku 2 do 17 lat z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji są takie same jak dla pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.2). Zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy w celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie i zminimalizowania ryzyka nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4). Obliczając dawkę leku należy uwzględnić zmiany masy ciała dzieci w czasie.

U dzieci w wieku między 2 a 5 lat z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji, ekspozycja na lek jest mniejsza niż u dorosłych (patrz punkt 5.2). W tej grupie wiekowej mogą być konieczne większe dawki niż u dorosłych. Jednakże dawka początkowa powinna być taka sama jak dla dorosłych, dostosowana do indywidualnych potrzeb.

Zespoły talasemii niezależne od transfuzji krwi:

U dzieci i młodzieży z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi dawkowanie nie powinno przekraczać 7 mg/kg mc. U tych pacjentów jest niezbędne ściślejsze monitorowanie LIC i stężenia ferrytyny w surowicy, aby uniknąć nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4). Oprócz comiesięcznych oznaczeń stężenia ferrytyny w surowicy, LIC należy kontrolować co trzy miesiące, gdy stężenie ferrytyny w surowicy wyniesie ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Dzieci w wieku od urodzenia do 23 miesięcy:

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego EXJADE u dzieci w wieku od urodzenia do 23 miesięcy. Dane nie są dostępne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Produktu leczniczego EXJADE nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i jest on przeciwwskazany u pacjentów z klirensiem kreatyniny <60 ml/min (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego EXJADE u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) dawkę należy znacząco zmniejszyć, a następnie stopniowo zwiększać do poziomu 50% (patrz punkt 4.4 i 5.2), i u tych pacjentów produkt leczniczy EXJADE musi być stosowany z ostrożnością. U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować czynność wątroby przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Do podania doustnego.

Granulat należy dosypać w pełnej dawce do półpłynnego pokarmu, np. jogurtu lub przecieru jabłkowego (przetartych jabłek). Należy spożyć natychmiast całą dawkę wraz z pokarmem i nie przechowywać jej do przyszłego wykorzystania.

Półpłynny pokarm zawierający granulat należy przyjmować z lekkim posiłkiem lub bez posiłku raz na dobę, najlepiej o tej samej porze każdego dnia (patrz punkt 4.5 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie innych środków chelatujących żelazo, ponieważ bezpieczeństwo takiego leczenia skojarzonego nie zostało ustalone (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z klirensiem kreatyniny <60 ml/min.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność nerek

Deferazyroks badano wyłącznie u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy mieszczącym się w granicach normy odpowiedniej dla wieku pacjenta.

W badaniach klinicznych u około 36% pacjentów wystąpiło zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o >33% w ≥ 2 kolejnych oznaczeniach, czasami wykraczające poza górną granicę normy. Zwiększenie to było zależne od dawki. U około dwóch trzecich pacjentów ze zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy >33% od wartości wyjściowych, zwiększenie stężenia zmniejszało się do wartości mniejszej niż 33%, bez dostosowywania dawki. U pozostałej jednej trzeciej pacjentów zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy nie zawsze odpowiadało na zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. W niektórych przypadkach obserwowano stabilizację stężenia kreatyniny w surowicy tylko po zmniejszeniu dawki. Podczas porejestracyjnego stosowania deferazyroksu zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.8). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, w niektórych przypadkach pogorszenie czynności nerek prowadziło do niewydolności nerek wymagającej czasowych lub przewlekłych dializ.

Przyczyny zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy nie zostały wyjaśnione. Dlatego też należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów jednocześnie otrzymujących leki, które pogarszają czynność nerek oraz u pacjentów otrzymujących duże dawki deferazyroksu i (lub) o mniejszym wskaźniku transfuzji (<7 ml/kg mc. na miesiąc lub <2 jednostki na miesiąc u dorosłych). Mimo, że w badaniach klinicznych po zwiększeniu dawki produktu leczniczego EXJADE, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej powyżej 30 mg/kg mc., nie obserwowano wzrostu częstości występowania działań niepożądanych ze strony nerek, nie można wykluczyć wzrostu ryzyka działań niepożądanych ze strony nerek po zastosowaniu granulatów w dawkach powyżej 21 mg/kg mc.

Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia dokonać dwukrotnego oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy. **Stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny** (szacowany za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta lub MDRD u dorosłych oraz wzoru Schwartz'a u dzieci) i (lub) stężenie cystatyny C w surowicy **należy kontrolować przed rozpoczęciem terapii, co tydzień w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu lub modyfikacji leczenia produktem leczniczym EXJADE (w tym po zmianie postaci leku), a następnie co miesiąc.** U pacjentów ze współistniejącymi chorobami nerek oraz u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu pogarszającym czynność nerek, istnieje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy zadbać o odpowiednie nawodnienie pacjentów, u których wystąpiła biegunka lub wymioty.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie kwasicy metabolicznej podczas leczenia deferyzoksem. Większość tych pacjentów miała zaburzenia czynności nerek, choroby cewek nerkowych (zespół Fanconiego) lub biegunkę, bądź stany, których znanym powikłaniem są zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. W tych populacjach należy monitorować równowagę kwasowo-zasadową, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U pacjentów, u których wystąpi kwasica metaboliczna, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym EXJADE.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich postaci chorób cewek nerkowych (takich jak zespół Fanconiego) i niewydolności nerek przebiegających ze zmianami świadomości w kontekście encefalopatii hiperamonemicznej u pacjentów leczonych deferyzoksem, głównie u dzieci. Zaleca się, aby wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia encefalopatii hiperamonemicznej oraz oznaczać stężenie amoniaku u pacjentów z niewyjaśnionymi zmianami stanu psychicznego podczas leczenia produktem Exjade.

Tabela 3 Dostosowywanie dawki i przerywanie leczenia w związku z monitorowaniem czynności nerek

	Stężenie kreatyniny w surowicy		Klirens kreatyniny
Przed rozpoczęciem leczenia	Dwa razy (2x)	i	Raz (1x)
Przeciwwskazany			<60 ml/min
Monitorowanie			
- Pierwszy miesiąc po rozpoczęciu leczenia lub modyfikacji dawki	Co tydzień	i	Co tydzień
- Później	Co miesiąc	i	Co miesiąc
Zmniejszenie dawki dobowej o 7 mg/kg mc./dobę (postać tabletki powlekane), <i>jeśli wymienione niżej parametry czynności nerek wystąpią podczas dwóch kolejnych wizyt i nie są spowodowane innymi przyczynami</i>			
Osoby dorosłe	>33% powyżej średniej sprzed leczenia	i	Zmniejsza się <DGN* (<90 ml/min)
Dzieci i młodzież	> GGN właściwej dla wieku**	i (lub)	Zmniejsza się <DGN* (<90 ml/min)
Po zmniejszeniu dawki, przerwać leczenie, jeśli			
Dorośli oraz dzieci i młodzież	Utrzymuje się >33% powyżej średniej sprzed leczenia	i (lub)	Zmniejsza się <DGN* (<90 ml/min)
*DGN: dolna granica normy **GGN: górna granica normy			

Leczenie można wznowić w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej.

Można również rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, jeśli wystąpią nieprawidłowości we wskaźnikach czynności kanalików nerkowych i (lub) w zależności od wskazań klinicznych:

- białkomocz (badanie należy wykonać przed leczeniem, a następnie powtarzać co miesiąc)
- cukromocz u pacjentów bez cukrzycy i małe stężenie potasu, fosforanu, magnezu lub moczanu w surowicy, zwiększenie stężenia fosforanów i aminokwasów w moczu (monitorowanie w zależności od potrzeb).

Uszkodzenie cewek nerkowych zgłaszano głównie u dzieci i młodzieży z talasemią beta leczonych produktem leczniczym EXJADE.

Jeśli pomimo zmniejszenia dawki i przerywania leczenia wystąpią podane niżej zaburzenia, pacjentów należy skierować do specjalisty nefrologa i rozważyć wykonanie dalszych specjalistycznych badań

(takich jak biopsja nerki):

- stężenie kreatyniny pozostaje istotnie zwiększone i
- utrzymują się nieprawidłowe wartości innego wskaźnika czynności nerek (np. białkomocz, zespół Fanconiego).

Czynność wątroby

U pacjentów leczonych deferazyroksem obserwowano zwiększenie wartości oznaczeń w testach czynnościowych wątroby. W okresie po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, niektóre były śmiertelne. Ciężkie postaci przebiegające ze zmianami świadomości w kontekście encefalopatii hiperamonemicznej mogą wystąpić u pacjentów leczonych deferazyroksem, głównie u dzieci. Zaleca się, aby wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia encefalopatii hiperamonemicznej oraz oznaczać stężenie amoniaku u pacjentów z niewyjaśnionymi zmianami stanu psychicznego podczas leczenia produktem Exjade. Należy starać się zachować właściwy poziom nawodnienia u pacjentów ze zdarzeniami niedoboru płynów (takimi jak biegunka lub wymioty), zwłaszcza u dzieci z chorobą ostrą. Większość zgłoszeń przypadków niewydolności wątroby dotyczyła pacjentów z poważnymi chorobami, w tym z istniejącą uprzednio marskością wątroby. Jednak rola deferazyroksu jako czynnika powodującego lub pogarszającego nie może być wykluczona (patrz punkt 4.8).

Zaleca się, aby kontrolować aktywność aminotransferaz, stężenie bilirubiny i aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc. Jeśli wystąpi stałe, progresywne zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, którego nie można przypisać innym czynnikom, leczenie produktem leczniczym EXJADE należy przerwać. Po ustaleniu przyczyny nieprawidłowych wartości prób czynnościowych wątroby lub po uzyskaniu prawidłowych wartości aktywności aminotransferaz, można rozważyć ostrożne wznowienie leczenia mniejszą dawką ze stopniowym zwiększaniem dawki.

Produkt leczniczy EXJADE nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) (patrz punkt 5.2).

Tabela 4 Podsumowanie zaleceń dotyczących monitorowania bezpieczeństwa stosowania

Badanie	Częstość
Stężenie kreatyniny w surowicy	Dwukrotnie przed rozpoczęciem leczenia. Co tydzień w pierwszym miesiącu leczenia lub po modyfikacji dawki (w tym po zmianie postaci leku). Następnie co miesiąc.
Klirens kreatyniny i (lub) stężenie cystatyny C w osoczu	Przed leczeniem. Co tydzień w pierwszym miesiącu leczenia lub po modyfikacji dawki (w tym po zmianie postaci leku). Następnie co miesiąc.
Białkomocz	Przed leczeniem. Następnie co miesiąc
Inne wskaźniki czynności kanalików nerkowych (takie, jak cukromocz u pacjentów bez cukrzycy oraz małe stężenie potasu, fosforu, magnezu lub kwasu moczowego w surowicy krwi, zwiększenie stężenia fosforanów i aminokwasów w moczu)	W razie potrzeby.
Stężenie aminotranseraz, bilirubiny, fosfatazy zasadowej we krwi	Przed leczeniem. Co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia. Następnie co miesiąc.
Badania słuchu i wzroku	Przed leczeniem. Następnie raz w roku.
Masa ciała, wzrost, rozwój płciowy	Przed leczeniem. Raz w roku u dzieci i młodzieży.

U pacjentów z krótkim przewidywanym czasem przeżycia (np. u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi wysokiego ryzyka), zwłaszcza kiedy choroby współistniejące mogłyby zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, korzyść ze stosowania produktu leczniczego EXJADE może być ograniczona i mniejsza od ewentualnego ryzyka. Dlatego też w tej grupie pacjentów leczenie produktem leczniczym EXJADE nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku z uwagi na większą częstość występowania działań niepożądanych (zwłaszcza biegunki).

Dane pochodzące od dzieci z talasemią niezależną od transfuzji krwi są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Dlatego u dzieci i młodzieży leczenie produktem leczniczym EXJADE powinno być ściśle monitorowane, w celu wykrycia ewentualnych działań niepożądanych i śledzenia obciążenia żelazem. Ponadto, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego EXJADE u dzieci z dużym obciążeniem żelazem i talasemią niezależną od transfuzji krwi, lekarz powinien być świadomy, że skutki długotrwałej ekspozycji tych pacjentów na lek są obecnie nieznanne.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

U pacjentów otrzymujących deferazydoks, w tym u dzieci i młodzieży, zgłaszano przypadki owrzodzenia oraz krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. U niektórych pacjentów występowały liczne wrzody (patrz punkt 4.8). Istnieją doniesienia o wrzodach z powikłaniem w postaci perforacji ściany przewodu pokarmowego. Zgłaszano także przypadki śmiertelnych krwotoków z przewodu pokarmowego, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku z hematologicznymi nowotworami złośliwymi i (lub) małą liczbą płytek krwi. Lekarze i pacjenci powinni zachować czujność względem przedmiotowych i podmiotowych objawów owrzodzenia oraz

krwawienia z przewodu pokarmowego w trakcie leczenia produktem leczniczym EXJADE i szybko wykonać odpowiednie badania dodatkowe i zastosować właściwe leczenie w przypadku podejrzenia ciężkich działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy EXJADE w skojarzeniu z substancjami, takimi jak niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy lub doustne bisfosfoniany, o których wiadomo, że mogą powodować owrzodzenia, i pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe oraz pacjenci z liczbą płytek krwi poniżej 50 000/mm³ (50x10⁹/l) powinni zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia skóry

Podczas leczenia produktem leczniczym EXJADE mogą wystąpić wysypki skórne. W większości przypadków wysypki ustępują samoistnie. Jeśli przerwanie leczenia okaże się konieczne, podawanie leku można wznowić po ustąpieniu wysypki z zastosowaniem mniejszej dawki, a następnie stopniowo ją zwiększać. W ciężkich przypadkach można rozważyć wznowienie leczenia w skojarzeniu z krótkotrwałym podawaniem doustnego steroidu. Zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. *Stevens-Johnson syndrome*), martwicę toksyczno-rozplywną naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*) i reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), które mogą zagrażać życiu lub być śmiertelne. W przypadku podejrzenia wszelkich ciężkich skórnych reakcji niepożądanych należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym EXJADE i nie należy go wznowiać. Podczas przepisywania produktu leczniczego, pacjentów należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych i ściśle ich monitorować.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów otrzymujących deferyazyroks zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości (takich jak anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy), a początek tych reakcji u większości pacjentów występował w pierwszym miesiącu leczenia (patrz punkt 4.8). Jeśli występują tego typu reakcje, należy przerwać podawanie produktu leczniczego EXJADE i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne. Nie należy wznowiać leczenia deferyazyroksem u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości, ze względu na ryzyko wstrząsu anafilaktycznego (patrz punkt 4.3).

Widzenie i słyszenie

Donoszono o zaburzeniach słyszenia i widzenia (zmętnieniach soczewki) (patrz punkt 4.8). Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia, a potem w regularnych odstępach (co 12 miesięcy) wykonywać badania słuchu i wzroku (w tym badanie dna oka). W razie stwierdzenia zaburzeń w czasie leczenia, można rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Zaburzenia krwi

Po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych deferyazyroksem zgłaszano przypadki leukopenii, małopłytkowości lub pancytopenii (lub zaostrenie istniejących cytopenii) i nasilenie niedokrwistości. U większości z tych pacjentów już wcześniej występowały zaburzenia hematologiczne, często związane z niewydolnością szpiku kostnego. Jednak nie można wykluczyć roli produktu leczniczego jako czynnika przyczyniającego się do rozwoju lub nasilenia cytopenii. U pacjentów u których wystąpiła cytopenia o nieznanym etiologii, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Inne uwarunkowania

Zaleca się comiesięczne kontrolowanie stężenia ferrytyny w surowicy, aby ocenić odpowiedź pacjenta na leczenie i uniknąć nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.2). W okresach leczenia dużymi dawkami i wtedy, gdy stężenie ferrytyny w surowicy zbliża się do zakresu wartości docelowych, zaleca się zmniejszenie dawki lub ściślejsze monitorowanie czynności nerek i wątroby oraz stężenia ferrytyny w surowicy. Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy ulegnie stałemu zmniejszeniu poniżej 500 µg/l (w obciążeniu żelazem spowodowanym transfuzjami krwi) lub poniżej 300 µg/l (w zespołach talasemii niezależnych od transfuzji krwi), należy rozważyć przerwanie leczenia.

Należy prowadzić dokumentację i regularną ocenę tendencji w wynikach badań stężenia kreatyniny w surowicy, stężenia ferrytyny w surowicy i aktywności aminotransferaz w surowicy.

W dwóch badaniach klinicznych u dzieci leczonych deferyzyroksiem przez okres do 5 lat, nie obserwowano zmian w zakresie wzrostu i rozwoju seksualnego dzieci (patrz punkt 4.8). Jednak, w ramach ogólnych środków ostrożności dotyczących leczenia dzieci z potransfuzyjnym obciążeniem żelazem, należy przed rozpoczęciem terapii i w regularnych odstępach czasu (co 12 miesięcy) kontrolować masę ciała, wzrost i rozwój seksualny pacjentów.

Zaburzenia czynności serca są znanym powikłaniem ciężkiego obciążenia żelazem. Podczas długotrwałego leczenia produktem leczniczym EXJADE pacjentów z ciężkim obciążeniem żelazem należy monitorować czynność serca.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bezpieczeństwo stosowania deferyzyroksu w skojarzeniu z innymi środkami chelatującymi żelazo nie zostało ustalone. Dlatego produktu nie należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami chelatującymi żelazo (patrz punkt 4.3).

Interakcje z jedzeniem

Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w farmakokinetyce deferyzyroksu, gdy produkt leczniczy EXJADE w postaci granulatu podawano z pokarmem. Mimo braku istotnego wpływu (zwiększenie stopnia wchłaniania (AUC) o 18-19%; brak zmian w C_{max}) wysokotłuszczowego posiłku na farmakokinetykę deferyzyroksu, zaleca się, by deferyzyroks w postaci granulatu był przyjmowany z lekkim posiłkiem lub bez posiłku (patrz punkt 5.2).

Produkty lecznicze, które mogą zmniejszyć ogólnoustrojową ekspozycję na produkt EXJADE

Metabolizm deferyzyroksu zależy od enzymów UGT. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie deferyzyroksu (w dawce pojedynczej 30 mg/kg mc. w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) i silnie działającego induktora UGT, ryfampicyny, (w dawce wielokrotnej 600 mg/dobę) spowodowało zmniejszenie ekspozycji na deferyzyroks o 44% (90% CI: 37% - 51%). Dlatego, jednoczesne podanie produktu leczniczego EXJADE z silnie działającym induktorem UGT (np. ryfampiciną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem, rytonawirem) może spowodować zmniejszenie skuteczności produktu leczniczego EXJADE. Podczas jednoczesnego leczenia tymi lekami i po jego zakończeniu, należy monitorować stężenie ferrytyny w surowicy pacjenta i w razie konieczności dostosować dawkę produktu leczniczego EXJADE.

W badaniu mechanistycznym, określającym stopień krążenia jelitowo-wątrobowego, podanie cholestyraminy znacząco zmniejszyło ekspozycję na deferyzyroks (patrz punkt 5.2).

Interakcje z midazolamem i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP3A4

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie deferyzyroksu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej i midazolamu (substratu CYP3A4) spowodowało zmniejszenie ekspozycji na midazolam o 17% (90% CI: 8% - 26%). W warunkach klinicznych efekt ten może być nasilony. Dlatego, biorąc pod uwagę możliwe zmniejszenie skuteczności, należy zachować ostrożność podczas skojarzonego leczenia deferyzyroksiem i substancjami metabolizowanymi przez CYP3A4 (np. cyklosporyną, symwastatyną, hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi, beprydylem, ergotaminą).

Interakcje z repaglinidem i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C8

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie deferyzyroksu, który jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C8 (30 mg/kg mc. na dobę, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) z repaglinidem, substratem CYP2C8, w dawce pojedynczej 0,5 mg, spowodowało zwiększenie AUC i C_{max} repaglinidu odpowiednio 2,3 razy (90% CI [2,03-2,63]) i 1,6 raza (90% CI [1,42-1,84]). W związku z tym, że interakcje z repaglinidem w dawkach większych niż 0,5 mg nie zostały określone, należy unikać jednoczesnego podania deferyzyroksu z repaglinidem. Jeżeli takie połączenie wydaje się konieczne, należy przeprowadzić staranną obserwację kliniczną i monitorować stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.4). Nie można wykluczyć występowania interakcji pomiędzy deferyzyroksiem a innymi substratami CYP2C8 takimi, jak paklitaksel.

Interakcje z teofiliną i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP1A2

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie deferazyroksu, który jest inhibitorem CYP1A2 (w wielokrotnej dawce 30 mg/kg mc. na dobę, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) i teofiliny, która jest substratem CYP1A2 (dawka pojedyncza 120 mg) spowodowało zwiększenie AUC teofiliny o 84% (90% CI: 73% do 95%). C_{max} po pojedynczej dawce nie uległo zmianie, ale w długotrwałym leczeniu można spodziewać się zwiększenia C_{max} teofiliny. Dlatego jednoczesne stosowanie deferazyroksu z teofiliną nie jest zalecane. Jeśli deferazyroks i teofilina są podawane jednocześnie, należy monitorować stężenie teofiliny i rozważyć zmniejszenie dawki teofiliny. Nie można wykluczyć występowania interakcji pomiędzy deferazyroksem i innymi substratami CYP1A2. Dla substancji, które w przeważającej części są metabolizowane przez CYP1A2 i mają wąski indeks terapeutyczny (np. klozapina, tyzaniidyna) stosuje się te same zalecenia, jak dla teofiliny.

Inne informacje

Nie przeprowadzono formalnych badań nad jednoczesnym podawaniem deferazyroksu i produktów zobojętniających zawierających glin. Mimo, iż deferazyroks wykazuje mniejsze powinowactwo do glinu niż do żelaza, nie jest zalecane stosowanie granulatu deferazyroksu z produktami zobojętniającymi zawierającymi glin.

Jednoczesne podanie deferazyroksu z substancjami, o których wiadomo, że mogą sprzyjać powstawaniu owrzodzeń, takimi jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym z kwasem acetylosalicylowym podawanym w dużych dawkach), kortykosteroidy i doustne bisfosfoniany może zwiększać ryzyko toksycznego działania na przewód pokarmowy (patrz punkt 4.4). Jednoczesne podawanie deferazyroksu z lekami przeciwzakrzepowymi może też zwiększać ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Podczas stosowania deferazyroksu jednocześnie z tymi substancjami konieczna jest ścisła obserwacja kliniczna.

Równoczesne podawanie deferazyroksu i busulfanu skutkowało zwiększeniem ekspozycji na busulfan (AUC), ale mechanizm tej interakcji pozostaje niewyjaśniony. O ile to możliwe, należy przeprowadzić ocenę właściwości farmakokinetycznych (AUC, klirens) dawki próbnej busulfanu, co pozwoli na dostosowanie dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania deferazyroksu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

W ramach ostrożności zaleca się, by produktu leczniczego EXJADE nie stosować w ciąży, o ile nie jest to zdecydowanie konieczne.

Produkt leczniczy EXJADE może zmniejszać skuteczność działania hormonalnych leków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). U kobiet w wieku rozrodczym podczas stosowania produktu EXJADE zaleca się stosowanie dodatkowych lub alternatywnych niehormonalnych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że deferazyroks szybko i intensywnie przenika do mleka karmiących samic. Nie odnotowano wpływu na potomstwo. Nie wiadomo czy deferazyroks przenika do mleka kobiecego. Nie zaleca się karmienia piersią w czasie przyjmowania produktu leczniczego EXJADE.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działań niepożądanych na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt EXJADE wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpią niezbyt częste działania niepożądane takie, jak zawroty głowy powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas przewlekłego leczenia deferytorem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u dorosłych i dzieci w prowadzonych badaniach klinicznych, należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe (głównie nudności, wymioty, biegunka lub ból brzucha) oraz wysypka skórna. Biegunka jest obserwowana częściej u dzieci w wieku 2 do 5 lat oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Reakcje te zależą od dawki, są głównie łagodne do umiarkowanych, zwykle przemijające i w większości ustępują nawet pomimo kontynuowania leczenia.

W czasie badań klinicznych u około 36% pacjentów występowało zależne od dawki zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, chociaż w większości przypadków mieściło się ono w granicach normy. Zarówno u dzieci i młodzieży, jak i u dorosłych pacjentów z talasemią beta i obciążeniem żelazem obserwowano zmniejszenie średniego klirensu kreatyniny w pierwszym roku leczenia, istnieją jednak dowody świadczące o braku dalszego zmniejszania się klirensu kreatyniny w kolejnych latach leczenia. Zgłaszano zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych. Zaleca się stosowanie schematów monitorowania parametrów czynności nerek i wątroby dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku. Zaburzenia słuchu (pogorszenie słyszenia) i wzroku (zmętnienie soczewki) występują niezbyt często i również zaleca się coroczne badania (patrz punkt 4.4).

Ciężkie skórne reakcje niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN) i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), były zgłaszane po zastosowaniu produktu leczniczego EXJADE (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania, w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana:	Pancytopenia ¹ , małopłytkowość ¹ , nasilona niedokrwistość ¹ , Neutropenia ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana:	Reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy) ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Nieznana:	Kwasica metaboliczna ¹
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często:	Niepokój, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Ból głowy
Niezbyt często:	Zawroty głowy
Zaburzenia oka	
Niezbyt często:	Zaćma, zwyrodnienie plamki
Rzadko:	Zapalenie nerwu wzrokowego

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: Głuchota

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Ból krtani

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Biegunka, zaparcie, wymioty, nudności, ból brzucha, rozdęcie brzucha, niestrawność

Niezbyt często: Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie żołądka (w tym liczne wrzody), owrzodzenie dwunastnicy, zapalenie żołądka

Rzadko: Zapalenie przełyku

Nieznana: Perforacja przewodu pokarmowego¹, ostre zapalenie trzustki¹

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: Zwiększenie aktywności aminotransferaz

Niezbyt często: Zapalenie wątroby, kamica żółciowa

Nieznana: Niewydolność wątroby^{1,2}

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Wysypka, świąd

Niezbyt często: Zaburzenia pigmentacji

Rzadko: Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)

Nieznana: Zespół Stevens-Johnsona¹, zapalenie naczyń spowodowane nadwrażliwością¹, pokrzywka¹, rumień wielopostaciowy¹, łysienie¹, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN)¹

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często: Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Często: Białkomocz

Niezbyt często: Zaburzenia cewek nerkowych² (nabyty zespół Fanconiego), cukromocz

Nieznana: Ostra niewydolność nerek^{1,2}, kanalikowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek¹, kamica nerkowa¹, martwica cewek nerkowych¹

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Gorączka, obrzęk, zmęczenie

¹ Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Informacje o nich pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych, w których nie zawsze możliwe jest wiarygodne ustalenie częstości występowania lub związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na działanie danego produktu leczniczego.

² Zgłaszano występowanie ciężkich postaci przebiegających ze zmianami świadomości w kontekście encefalopatii hiperamonemicznej.

Opis wybranych działań niepożądanych

U około 2% pacjentów donoszono o występowaniu kamieni żółciowych i związanych z nimi zaburzeń dróg żółciowych. Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych zgłaszano jako działanie niepożądane produktu leczniczego u 2% pacjentów. Zwiększenie aktywności aminotransferaz przekraczające 10 razy górną granicę normy, sugerujące zapalenie wątroby, występowało niezbyt często (0,3%). W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych deferazyroksiem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, niekiedy śmiertelne, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą uprzednio marskością wątroby (patrz punkt 4.4). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie kwasicy metabolicznej. Większość tych pacjentów miała zaburzenia czynności nerek, choroby cewek nerkowych (zespół Fanconiego) lub biegunkę, bądź stany, których znanym powikłaniem są zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej (patrz punkt 4.4). Obserwowano przypadki ciężkiego ostrego zapalenia trzustki u pacjentów bez udokumentowanego występowania zaburzeń żółciowych. Podobnie jak w przypadku stosowania innych środków chelatujących żelazo, u pacjentów przyjmujących deferazyroks niezbyt często obserwowano utratę słuchu w zakresie dźwięków o wysokiej częstotliwości oraz zmętnienie soczewki (wcześnie zaćmę) (patrz punkt 4.4).

Klirens kreatyniny w obciążeniu żelazem spowodowanym transfuzjami krwi

W retrospektywnej meta-analizie 2102 pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z talasemią beta i obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi, leczonych deferyryksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej w dwóch randomizowanych i czterech otwartych badaniach trwających do pięciu lat, średni klirens kreatyniny zmniejszył się o 13,2% u pacjentów dorosłych (95% CI: -14,4% do -12,1%; n=935) i 9,9% (95% CI: -11,1% do -8,6%; n=1142) u dzieci i młodzieży w pierwszym roku leczenia. U 250 pacjentów pozostających pod obserwacją przez okres do pięciu lat, nie odnotowano dalszej redukcji średniego klirensu kreatyniny.

Badanie kliniczne z udziałem pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi

W badaniu trwającym 1 rok, w którym uczestniczyli pacjenci z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi i obciążeniem żelazem (tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 10 mg/kg mc./dobę), najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z lekiem badanym były: biegunka (9,1%), wysypka (9,1%) i nudności (7,3%). Nieprawidłowe stężenia kreatyniny w surowicy i nieprawidłowe wartości klirensu kreatyniny zgłaszano odpowiednio u 5,5% oraz 1,8% pacjentów. U 1,8% pacjentów zgłaszano zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych przekraczające dwukrotnie wartości początkowe i pięciokrotnie górną granicę normy.

Dzieci i młodzież

W dwóch badaniach klinicznych u dzieci leczonych deferyryksem przez okres do 5 lat nie obserwowano zmian w zakresie wzrostu i rozwoju seksualnego dzieci (patrz punkt 4.4).

Biegunka jest zgłaszana częściej u dzieci w wieku 2 do 5 lat niż u starszych pacjentów.

Tubulopatia nerkowa była głównie zgłaszana u dzieci i młodzieży z beta-talasemią leczonych deferyryksem. W doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano wysoki odsetek przypadków kwasicy metabolicznej u dzieci, w kontekście zespołu Fanconiego.

Zgłaszano ostre zapalenie trzustki, zwłaszcza u dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Aleje Jerozolimskie 181C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Wczesne oznaki ostrego przedawkowania to objawy ze strony układu trawiennego, takie jak ból brzucha, biegunka, nudności i wymioty. Zgłaszano występowanie zaburzeń wątroby i nerek, w tym przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i stężenia kreatyniny ustępującego po zaprzestaniu leczenia. Błędne podanie pojedynczej dawki 90 mg/kg spowodowało wystąpienie zespołu Fanconiego, który ustąpił po leczeniu.

Nie ma swoistego antidotum na deferyryroks. W postępowaniu z przedawkowaniem wskazane może być zastosowanie standardowych procedur, a także leczenie objawowe. Jeśli jest ono medycznie właściwe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki chelatujące żelazo, kod ATC: V03AC03

Mechanizm działania

Deferazyroks jest czynnym lekiem chelatującym działającym po podaniu doustnym, o działaniu wysoce selektywnym w stosunku do żelaza (III). Jest on trójwartościowym ligandem, wiążącym żelazo z dużym powinowactwem, w stosunku 2:1. Deferazyroks sprzyja wydalaniu żelaza, głównie z kałem. Deferazyroks charakteryzuje się małym powinowactwem do cynku i miedzi, i nie powoduje stałego zmniejszania stężeń tych metali w surowicy.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu metabolicznym równowagi żelaza z udziałem pacjentów z talasemią i obciążeniem żelazem deferazyroks podawany w dawkach dobowych 10, 20 i 40 mg/kg mc. (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) powodował wydalanie żelaza (netto) odpowiednio w ilościach (średnio) 0,119, 0,329 i 0,445 Fe/kg mc. na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania skuteczności klinicznej zostały przeprowadzone z deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Deferazyroks zbadano u 411 dorosłych (w wieku ≥ 16 lat) i 292 dzieci (w wieku 2 do < 16 lat) z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym przetoczeniami krwi. W grupie dzieci 52 pacjentów miało 2 do 5 lat. Choroby podstawowe wymagające transfuzji obejmowały talasemię beta, niedokrwistość sierpowatokrwinkową oraz inne niedokrwistości wrodzone lub nabyte (zespoły mielodysplastyczne [MDS], zespół Diamonda-Blackfana, niedokrwistość aplastyczna i inne bardzo rzadkie niedokrwistości).

Leczenie dobowymi dawkami 20 i 30 mg/kg mc. deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej przez jeden rok u dorosłych i dzieci często poddawanych transfuzjom z powodu talasemii beta, prowadziło do zmniejszenia wskaźników całkowitego stężenia żelaza w organizmie; stężenie żelaza w wątrobie zmniejszyło się odpowiednio (w przybliżeniu) o około -0,4 i -8,9 mg Fe/g wątroby (sucha masa uzyskana w biopsji), a stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszyło się odpowiednio (w przybliżeniu) o około -36 i -926 $\mu\text{g/l}$. Po zastosowaniu tych samych dawek współczynniki wydalania żelaza do poboru żelaza wynosiły odpowiednio 1,02 (wskazujący równowagę żelaza netto) i 1,67 (wskazujący wydalanie żelaza netto). Deferazyroks wywołał podobne reakcje u pacjentów z obciążeniem żelazem z innymi postaciami niedokrwistości. Dawki dobowe 10 mg/kg mc. (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) podawane przez jeden rok pozwoliły utrzymać stężenie żelaza w wątrobie i stężenie ferrytyny w surowicy oraz uzyskać równowagę żelaza netto u pacjentów z mniejszym wskaźnikiem transfuzji lub transfuzjami wymiennymi. Stężenie ferrytyny w surowicy oznaczane w comiesięcznych kontrolach odzwierciedlało zmiany stężenia żelaza w wątrobie, wskazując, że tendencje dotyczące stężenia ferrytyny w surowicy mogą służyć do monitorowania odpowiedzi na leczenie. Ograniczone dane kliniczne (29 pacjentów z prawidłową czynnością serca przed leczeniem) z zastosowania MRI wskazują, że leczenie deferazyroksem w dawce 10-30 mg/kg mc. na dobę (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) przez 1 rok może również zmniejszyć stężenie żelaza w sercu (średnio MRI T2* wzrósł z 18,3 do 23,0 milisekund).

Zasadnicza analiza głównego badania porównawczego z udziałem 586 pacjentów chorych na talasemię beta i potransfuzyjne obciążenie żelazem, nie wykazała równoważności (ang. non-inferiority) deferazyroksu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej względem deferoksaminy w analizie całkowitej populacji pacjentów. Analiza *post hoc* tego badania wykazała, że w podgrupie pacjentów ze stężeniem żelaza w wątrobie ≥ 7 mg Fe/g suchej masy leczonych deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (20 i 30 mg/kg mc.) lub deferoksaminą (35 do ≥ 50 mg/kg mc.) uzyskano kryteria równoważności. Jednak u pacjentów z

stężeniem żelaza w wątrobie <7 mg Fe/g suchej masy leczonych deferazyroksiem, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (5 i 10 mg/kg mc.) lub deferoksaminą (20 do 35 mg/kg mc.) nie ustalono równoważności ze względu na brak równowagi w dawkach obu leków chelatujących. Ten brak równowagi miał miejsce, ponieważ pacjentom przyjmującym deferoksaminę pozwolono pozostać przy dawkowaniu sprzed badania, nawet, jeśli było ono większe niż dawka określona w protokole. W tym badaniu głównym uczestniczyło 56 pacjentów w wieku poniżej 6 lat, z których 28 otrzymywało deferazyroks w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Badania przedkliniczne i kliniczne wykazały, że deferazyroks w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej mógł być równie skuteczny jak deferoksamina, gdy stosowano dawki w stosunku 2:1 (tzn. gdy dawka deferazyroksu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej stanowiła liczbowo połowę dawki deferoksaminy). W przypadku deferazyroksu w postaci granulatu można rozważyć stosunek dawek 3:1 (tzn. dawkę deferazyroksu w postaci granulatu, która liczbowo stanowi jedną trzecią dawki deferoksaminy). Jednak te zalecenia dotyczące dawkowania nie zostały ocenione w prospektywnych badaniach klinicznych.

Ponadto, u pacjentów ze stężeniem żelaza w wątrobie ≥ 7 mg Fe/g suchej masy z różnymi rzadkimi niedokrwistościami lub niedokrwistością sierpowatokrwinkową, deferazyroks, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej podawany w dawkach do 20 i 30 mg/kg mc. powodował zmniejszenie stężenia żelaza w wątrobie oraz ferrytyny w surowicy porównywalny do tego, jaki występował u pacjentów z talasemią beta.

U 225 pacjentów z MDS o niskim/pośrednim-1 ryzyku (ang. Low/Int-1 risk) i obciążeniu żelazem spowodowanym transfuzjami krwi, przeprowadzono randomizowane badanie kontrolowane placebo. Wyniki tego badania sugerują, że deferazyroks ma pozytywny wpływ na czas przeżycia wolny od objawów (ang. EFS, złożony punkt końcowy, obejmujący zdarzenia sercowe lub wątrobowe niezakończone zgonem) i stężenie ferrytyny w surowicy. Profil bezpieczeństwa był zgodny z wcześniejszymi badaniami u dorosłych pacjentów z MDS.

W pięcioletnim badaniu obserwacyjnym, w którym deferazyroks podawano 267 dzieciom w wieku 2 do <6 lat (w chwili włączenia do badania) z hemosyderozą spowodowaną transfuzjami, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa stosowania i tolerancji produktu leczniczego Exjade u dzieci w wieku 2 do <6 lat w porównaniu do populacji pacjentów dorosłych i starszych dzieci łącznie, w tym zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy $>33\%$ i powyżej górnej granicy normy w ≥ 2 kolejnych oznaczeniach (3,1%), oraz zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) przekraczającego pięciokrotność wartości górnej granicy normy (4,3%). Pojedyncze zdarzenia zwiększonej aktywności AlAT i aminotransferazy asparaginianowej były zgłaszane odpowiednio u 20,0% i 8,3% spośród 145 pacjentów, którzy ukończyli badanie.

W badaniu oceniającym bezpieczeństwo stosowania deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej 173 osoby dorosłe i dzieci z talasemią zależną od transfuzji lub z zespołem mielodysplastycznym otrzymywały leczenie przez 24 tygodnie. Obserwowano porównywalny profil bezpieczeństwa stosowania tabletek powlekanych i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

U pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi i obciążeniem żelazem leczenie deferazyroksiem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej było oceniane w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, trwającym 1 rok. W badaniu porównywano skuteczność dwóch różnych schematów leczenia deferazyroksiem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (dawka początkowa 5 mg/kg mc./dobę i 10 mg/kg mc./dobę, 55 pacjentów w każdej grupie badania) i odpowiadającym mu placebo (56 pacjentów). Do badania włączono 145 pacjentów dorosłych i 21 pacjentów pediatrycznych. Pierwszorzędowym parametrem skuteczności była zmiana stężenia żelaza w wątrobie (LIC) po 12 miesiącach leczenia, w odniesieniu do stanu wyjściowego. Jednym z drugorzędowych parametrów skuteczności była zmiana stężenia ferrytyny w surowicy od stanu wyjściowego do czwartego kwartału. W dawce początkowej wynoszącej 10 mg/kg mc./dobę deferazyroks, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej powodował zmniejszenie wskaźników całkowitej zawartości żelaza

w organizmie. Stężenie żelaza w wątrobie zmniejszyło się średnio o 3,80 mg Fe/g suchej masy u pacjentów otrzymujących deferazyroks w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (dawka początkowa 10 mg/kg mc./dobę), a u pacjentów otrzymujących placebo stężenie to zwiększyło się o 0,38 mg Fe/g suchej masy ($p < 0,001$). Stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszyło się przeciętnie o 222,0 $\mu\text{g/l}$ u pacjentów leczonych deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (dawka początkowa 10 mg/kg mc./dobę) i zwiększyło się przeciętnie o 115 $\mu\text{g/l}$ u pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy EXJADE, granulat charakteryzuje się większą biodostępnością w porównaniu z produktem leczniczym EXJADE w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. Po dostosowaniu dawki postać farmaceutyczna granulat (dawka 4 x 90 mg) była równoważna z produktem leczniczym EXJADE w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (dawka 500 mg) w odniesieniu do średniego pola wielkości pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) na czczo. Wartość C_{max} zwiększyła się o 34% (90% CI: 27,9% - 40,3%); jednak analiza stosunku narażenia klinicznego do odpowiedzi nie dostarczyła dowodów na występowanie klinicznie istotnych efektów tego wzrostu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym deferazyroks (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) jest wchłaniany w średnim czasie potrzebnym do uzyskania maksymalnych stężeń w osoczu (t_{max}) wynoszącym około 1,5 do 4 godzin. Całkowita biodostępność (AUC) deferazyroksu (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) stanowi około 70% biodostępności z dożylnych postaci leku. Biodostępność całkowita granulatu nie została ustalona. Biodostępność deferazyroksu z granulatu była o 52% większa niż z tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Badanie wpływu pokarmu z udziałem zdrowych ochotników, którym granulat podawano na czczo i podczas niskotłuszczowego (zawartość tłuszczu=około 30% kalorii) lub wysokotłuszczowego (zawartość tłuszczu >50% kalorii) posiłku wskazało, że wartości AUC i C_{max} były nieznacznie zmniejszone po posiłku niskotłuszczowym (odpowiednio o 10% i 11%). Po spożyciu wysokotłuszczowego posiłku tylko wartość AUC nieznacznie zwiększyła się (o 18%). Nie stwierdzono wpływu pokarmu, po podaniu granulatu z przecierem jabłkowym lub z jogurtem.

Dystrybucja

Deferazyroks w dużym stopniu (99%) wiąże się z białkami osocza, niemal wyłącznie z albuminą surowicy i charakteryzuje się niską objętością dystrybucji, wynoszącą około 14 litrów u dorosłych.

Metabolizm

Głównym szlakiem przemian metabolicznych deferazyroksu jest glukuronidacja, po czym lek jest wydalany z żółcią. Może wystąpić rozpad glukuronidów w jelicie, a następnie reabsorpcja (krążenie jelitowo-wątrobowe): w badaniu z udziałem zdrowych ochotników podanie cholestyraminy po przyjęciu pojedynczej dawki deferazyroksu spowodowało zmniejszenie ekspozycji na lek (AUC) o 45%.

Deferazyroks jest sprzęgany z kwasem glukuronowym głównie przez UGT1A1, a w mniejszym stopniu także przez UGT1A3. Metabolizm deferazyroksu katalizowany przez CYP450 (utlenianie) wydaje się odgrywać mniejszą rolę u ludzi (8%). W badaniach *in vitro* nie obserwowano zahamowania metabolizmu deferazyroksu przez hydroksymocznik.

Eliminacja

Deferazyroks i jego metabolity są wydalane głównie z kałem (84% dawki). Wydalanie deferazyroksu i jego metabolitów przez nerki jest minimalne (8% dawki). Średni okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił od 8 do 16 godzin. W wydalaniu deferazyroksu z żółcią uczestniczą białka transportujące MRP2 i MXR (BCRP) (ang. breast cancer resistance protein - białko oporności raka piersi).

Liniowość lub nieliniowość

W stanie stacjonarnym wartości C_{max} i AUC_{0-24h} deferyazyroksu zwiększają się w przybliżeniu liniowo w stosunku do dawki. Po podaniu dawek wielokrotnych ekspozycja wzrastała o czynnik kumulacji wynoszący od 1,3 do 2,3.

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci

Całkowita ekspozycja na deferyazyroks u młodzieży (12 do ≤ 17 lat) i dzieci (2 do < 12 lat) po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych była mniejsza niż u pacjentów dorosłych. U dzieci w wieku poniżej 6 lat ekspozycja na lek była o około 50% mniejsza niż u dorosłych. Fakt ten nie powinien mieć konsekwencji klinicznych, ponieważ dawkowanie ustalane jest indywidualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Płeć

U kobiet pozorny klirens deferyazyroksu jest umiarkowanie mniejszy (o 17,5%) niż u mężczyzn. Fakt ten nie powinien mieć konsekwencji klinicznych, ponieważ dawkowanie ustalane jest indywidualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki deferyazyroksu u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat lub starszych).

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki deferyazyroksu u pacjentów z zaburzeniami nerek. Farmakokinetyka deferyazyroksu nie była zależna od aktywności aminotransferaz wątrobowych nie przekraczającej 5 razy górnej granicy normy.

W badaniu klinicznym podanie deferyazyroksu, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, w dawce pojedynczej 20 mg/kg mc. spowodowało zwiększenie średniej ekspozycji o 16% u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh) i o 76% u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh), w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby średnie C_{max} deferyazyroksu zwiększyło się o 22%. U jednego pacjenta z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) ekspozycja zwiększyła się 2,8-krotnie (patrz punkt 4.2. i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach donoszono głównie o występowaniu toksycznego działania na nerki oraz zmętnienia soczewki (zaćmy). Podobne wyniki obserwowano w badaniach na nowonarodzonych i młodych zwierzętach. Uważa się, że toksyczne działanie na nerki jest spowodowane głównie usunięciem żelaza z organizmów zwierząt, u których nie występowało wcześniej obciążenie żelazem.

Wyniki badań genotoksyczności *in vitro* były ujemne (test Ames, test aberracji chromosomalnych), podczas gdy deferyazyroks powodował tworzenie się mikrojąder *in vivo* w szpiku kostnym – ale nie w wątrobie - u szczurów bez obciążenia żelazem, którym podawano śmiertelne dawki leku. Działania takiego nie obserwowano u szczurów uprzednio obciążonych żelazem. Deferyazyroks nie miał działania rakotwórczego, gdy lek podawano szczurom w badaniu trwającym 2 lata i transgenicznym p53+/- heterozygotycznym myszom w badaniu trwającym 6 miesięcy.

Potencjalny toksyczny wpływ na reprodukcję badano u szczurów i królików. Deferyazyroks nie działał teratogenicznie, jednak zwiększał częstość występowania zmian w obrębie kośćca i martwych urodzeń u szczurów po podaniu dużych dawek, które miały ciężki toksyczny wpływ na samice bez obciążenia żelazem. Deferyazyroks nie miał innego wpływu na płodność i reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Powidon
Stearynian magnezu
Krzemionka koloidalna bezwodna
Poloksamer

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetki z folii Politereftalan etylenu (PET)/Aluminium/Polietylen (PE).

Opakowania zawierające 30 saszetek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 kwietnia 2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>