

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

EXJADE таблети за перорална суспензија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета за перорална суспензија содржи 125 mg, 250 mg или 500 mg deferasirox.

Ексципиенси:

Една таблета за перорална суспензија содржи 136 mg, 272 mg или 544 mg лактоза.

За целосната листа на ексципиенси, види поглавје 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

таблета за перорална суспензија

EXJADE 125 mg: Белузлава, тркалезна, рамна таблета со засечени рабови и отпечатоци (NVR на едната страна и J 125 на другата страна).

EXJADE 250 mg: Белузлава, тркалезна, рамна таблета со засечени рабови и отпечатоци (NVR на едната страна и J 250 на другата страна).

EXJADE 500 mg: Белузлава, тркалезна, рамна таблета со засечени рабови и отпечатоци (NVR на едната страна и J 500 на другата страна).

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

EXJADE® (deferasirox) е индициран за терапија на хронична преоптовареност на организмот со железо поради чести трансфузии на крв (≥ 7 ml/kg/месец на спакувани еритроцити) кај пациенти со бета таласемија мајор на возраст од 6 години и постари.

EXJADE® (deferasirox) е исто така индициран за терапија на хронична преоптовареност на организмот со железо поради трансфузии на крв кога терапијата со дефероксамин е контраиндицирана или несоодветна кај следните групи на пациенти:

- пациенти со бета таласемија мајор со преоптовареност на организмот со железо поради чести трансфузии на крв (≥ 7 ml/kg/месец на спакувани еритроцити) на возраст од 2 до 5 години,



- пациенти со бета таласемија мајор со преоптовареност на организмот со железо поради помалку чести трансфузии на крв (≤ 7 ml/kg/месец на спакувани еритроцити) на возраст од 2 години или постари.
- кај пациенти со друг тип на анемија на возраст од 2 години или постари.

4.2 Дозирање и начин на примена

Терапијата со EXJADE треба да се започне и да се спроведува од страна на доктори со искуство во лекување на хронична преоптовареност со железо поради трансфузии на крв.

Дозирање

Се препорачува почеток на терапијата со EXJADE® (deferasirox) после трансфузија на приближно 20 единици (околу 100 ml/kg) пакувани еритроцити или доколку од клиничкото мониторирање на пациентите постојат докази за хронична преоптовареност со железо (пр. феритин во серум > 1000 μ g/L). Дозите (изразени во ml/kg) треба да се пресметаат и да се заокружат на најблиската големина на една цела таблета.

Целта на хелирачката терапија е да се отстрани количината на железо внесена преку трансфузиите, и да се намали постоечката преоптовареност на организмот со железо.

Почетна доза

Препорачаната почетна доза на EXJADE изнесува 20 ml/kg т.т.

Повисока иницијална доза од 30 ml/kg т.т. може да се земе во предвид кај пациенти кај кои е потребно намалување на зголеменото ниво на железо во организмот и кои исто така примаат повеќе од 14 ml/kg/месечно пакувани еритроцити (приближно > 4 единици/месечно кај возрасни).

Пониска иницијална доза од 10 ml/kg т.т. може да се администрира кај пациенти кај кои е не потребно намалување на нивото на железо во организмот и кои исто така примаат помалку од 7 ml/kg/месечно пакувани еритроцити (приближно < 2 единици/месечно кај возрасни). Мора да се следи одговорот на пациентот кон терапијата и да се зголеми дозата доколку не се постигне задоволителна ефикасност (види поглавје 5.1).

Кај пациенти кои се веќе добро регулирани на терапија со дефероксамин, може да се аплицира почетна доза на деферасирокс која е нумерички двојно помала од дозата на дефероксамин (пр. доколку пациентот примал 40 ml/kg дефероксамин во тек на 5 дена неделно, тој би можел да биде префрлен на почетна доза од 20 ml/kg/ден EXJADE). Доколку ова подразбира употреба на доза помала од 20 ml/kg/ден, мора да се следи одговорот на пациентот кон терапијата и да се зголеми дозата доколку не се постигне задоволителна ефикасност (види поглавје 5.1).

Доза на одржување

Се препорачува мониторирање на серумскиот феритин еднаш месечно, а доколку е потребно дозата на EXJADE би требало да се прилагоди на секое зголемување.



месеци во зависност од промените на серумскиот феритин. Промените во дозата треба да се прават во чекори од 5 до 10 ml/kg и да се прилагодат кон индивидуалниот одговор на пациентот, како и кон целта на терапијата (одржување или намалување на количината на железо). Кај пациенти кои не се адекватно контролирани со дози од 30 ml/kg (те серумски нивоа на феритин постојано над 2500 microgram/L и кај кои не постои тренд за намалување со тек на време), може да се земе во предвид употреба на дози до 40 mg/kg. Засега се достапни лимитирани сознанија за долготрајната ефикасност и безбедност на EXJADE при апликација на дози поголеми од 30 mg/kg (следени се 264 пациенти после зголемување на дозата во просек од една година). Доколку се постигне слаба контрола на хемосидерозата при апликација на дози до 30 mg/kg, понатамошното зголемување на дозата (до максималната доза од 40 mg/kg), би можело да не доведе до постигнување на задоволителна контрола, така што би требало да се земат во предвид алтернативни терапевски опции. Доколку не се постигне задоволителна контрола со дози поголеми од 30 mg/kg, третманот со овие дози не би требало да се одржува и доколку е возможно, треба да се земат во предвид други алтернативни терапевски опции. Не се препорачува употреба на дози поголеми од 40 ml/kg, бидејќи со нив засега постои само лимитирано клиничко искуство.

Кај пациентите кои се лекуваат со дози поголеми од 30 ml/kg, треба да се спроведе намалување на дозата во чекори од 5 до 10 ml/kg штом ќе се постигне контрола (пр. серумски феритин постојано под 2500 µg/L со тренд на намалување со тек на време). Кај пациентите со постигната целна вредност на серумскиот феритин (вообичаено помеѓу 500 и 1000 microgram/L), би требало да се земе во предвид намалување на дозата во чекори од 5 до 10 mg/kg, за да се одржат вредностите на серумскиот феритин во целниот опсег. Терапијата со деферасирокс треба привремено да се прекине доколку серумскиот феритин се намали под 500 µg/L (види поглавје 4.4).

Дозирање кај посебни групи на пациенти

Дозирање кај геријатриски пациенти (≥ 65 години)

Не постојат посебни препораки за дозирање на препаратот кај постари пациенти. Во клиничките студии, кај постарите пациенти постои повисока фреквенција на несакани ефекти одколку кај помладите пациенти (особено дијареја) и потребно е да се мониторираат за следење на несаканите реакции кои може да условат прилагодување на дозата.

Дозирање кај педијатриски пациенти

Дозирањето на деферасирокс кај деца на возраст од 2 до 17 години е исто како кај возрасните пациенти. При пресметување на дозата, мора да се земат во предвид промените во телесната тежина на педијатриските пациенти со тек на време.

Кај деца на возраст од 2 до 5 години, експозицијата е пониска отколку кај возрасни (види поглавје 5.2). Поради тоа, кај оваа возрасна група може да бидат потребни повисоки дози во споредба со возрасните. Сепак, иницијалната доза би требало да биде иста како кај возрасните, а потоа да следи индивидуална титрација на дозата.



Дозирање кај пациенти со нарушена ренална функција

Не се спроведени посебни студии за употребата на EXJADE кај пациенти со нарушена ренална функција и овој лек е контраиндициран кај пациенти со кратинин клиренс помалку од 60 ml/min (види поглавја 4.3 и 4.4).

Дозирање кај пациенти со нарушена хепатална функција

EXJADE не се препорачува за употреба кај пациенти со тешко нарушување на хепаталната функција (Child-Pugh C класа). Кај пациенти со умерено нарушување на хепаталната функција (Child-Pugh B класа), дозата би требало значајно да се намали, а потоа да следи постепено зголемување до граница од 50% (види поглавја 4.4 и 5.2) и EXJADE би требало да се употребува со особена претпазливост кај овие пациенти. Потребно е мониторирање на хепаталната функција кај сите пациенти пред почеток на терапијата, на секои две недели во тек на првиот месец и понатаму еднаш месечно (види поглавје 4.4).

Начин на примена

За перорална употреба.

Препаратот EXJADE® (deferasirox) треба да се зема еднаш на ден на празен желудник, најмалку 30 минути пред оброк, по можност во исто време секој ден (види поглавја 4.5 и 5.2). Таблетите се дисперзираат со мешање во чаша вода или сок од портокал или сок од јаболко (100 до 200 мл), се додека не се добие суспензија.

Откако ќе се проголта суспензијата, евентуалните резидуи (остатоци) мора да се ресуспендираат во мала количина на вода или сок и да се проголтаат. Таблетите не смеат да се цвакаат или да се проголтаат цели (исто така види поглавје 6.2).

4.3 Контраиндикации

EXJADE® е контраиндициран при преосетливост кон активната супстанца или кон некој од присутните ексципиенси.

Во комбинација со други терапии со хелатори на железо, бидејќи не е утврдена безбедноста на овие комбинации (види поглавје 4.5).

Креатинин клиренс <60 ml/min.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Ренална функција:



Третман со EXJADE® е испитуван само кај пациенти со вредности на серумскиот креатинин во рамки на нормалниот опсег за соодветната возраст.

Во тек на клинички студии, кај приближно 36% од пациентите настанало зголемување на серумскиот креатинин $>33\%$ во ≥ 2 последователни мерења, понекогаш и над горната граница од нормалниот опсег. Овие зголемувања биле дозно-зависни. Кај околу две третини од пациентите со зголемени вредности на креатинин, истиот се вратил под нивото од 33% без прилагодување на дозата. Кај преостанатата една третина, порастот на серумскиот креатинин секогаш не реагирал на намалување на дозата или на прекин на терапијата. Пријавени се случаи на акутна бубрежна слабост при постмаркетиншката употреба на EXJADE (види поглавје 4.8). Во некои пост-маркетиншки случаи, влошувањето на реналната функција довело до ренална слабост за која била потребна привремена или трајна дијализа.

Причините за пораст на серумскиот креатинин не се разјаснети. Поради тоа, би требало да се посвети особено внимание на мониторирање на серумскиот креатинин кај пациенти кои истовремено примаат медицински производи кои ја намалуваат реналната функција, како и кај пациенти кои примаат високи дози на EXJADE и/или помала стапка на трансфузии (помалку од 7 ml/kg /месечно пакувани еритроцити или < 2 единици/месечно кај возрасни). Иако не е обсервирано зголемување на реналните несакани ефекти после зголемување на дозата над 30 mg/kg во клинички студии, не може да се исклучи зголемен ризик од ренални несакани ефекти при употреба на EXJADE во дози поголеми од 30 mg/kg .

Се препорачува вредноста на серумскиот креатинин да се определи во дупликат пред почеток на терапијата. Серумскиот креатинин, клиренсот на креатинин (определен со Cockcroft-Gault или MDRD формулата кај возрасни и со Schwartz-овата формула кај деца) и/или вредностите на плазматскиот цистатин C би требало да се мониторираат еднаш неделно во првиот месец од почеток или модификација на терапијата со EXJADE, а понатаму да се мониторираат еднаш месечно. Пациенти со претходни оштетувања на бубрезите, или пациенти кои примаат лекови кои можат да ја намалат функцијата на бубрезите може да се изложени на поголем ризик од компликации. Треба да се превземат мерки за одржување на адекватно хидрирање кај пациенти кои имаат дијареја или повраќање.

Кај возрасните пациенти, дневната доза на деферасирокс би можело да се намали за 10 ml/kg доколку во два последователни прегледи се утврди зголемување на серумскиот креатинин $> 33\%$ во споредба со просечните вредности пред почеток на третманот и клиренсот на креатинин се намали под долната граница на нормалниот опсег ($< 90 \text{ ml/min}$), а за кое не постои некоја друга причина (види поглавје 4.2). Кај педијатриските пациенти, дневната доза би можело да се намали за 10 ml/kg доколку во два последователни прегледи се утврди намалување на клиренсот на креатинин под долната граница на нормалниот опсег ($< 90 \text{ ml/min}$) и/или зголемување на серумскиот креатинин над горната граница за соодветната возраст.



После намалувањето на дозата, терапијата треба да се прекине доколку настане зголемување на серумскиот креатинин $> 33\%$ над просечните вредности пред почеток на третманот и/или пресметаниот клиренс на креатинин падне под долната граница на нормалниот опсег. Лекувањето со препаратот би можело подоцна повторно да се започне во зависност од индивидуалните клинички околности.

Ренална тубулопатија е пријавена главно кај деца и адолесценти со бета таласемија кои се третирани со EXJADE. Тестови за протеинурија треба да се изведуваат месечно. По потреба, може да се мониторираат и дополнителни маркери за реналната тубуларна функција (пр. гликозурија кај не-дијабетичари и ниски вредности на серумскиот калиум, фосфати, магнезиум или урати, фосфатурија, аминокиселини). Намалување на дозата или прекин на терапијата би можеле да се земат во предвид доколку постојат абнормалности во вредностите на тубуларните маркери и/или е тоа клинички индицирано.

Доколку и покрај намалување на дозата или прекин на терапијата, серумскиот креатинин остане сигнификантно зголемен и доколку постојат абнормалности во други маркери на реналната функција (пр. протеинурија, Fanconi Syndrome), пациентот би требало да се препрати на нефролог, и би требало да се спроведат дополнителни специјалистички испитувања (пр. бубрежна биопсија).

Хепатална функција:

Кај пациенти лекувани со EXJADE обсервирани се покачени вредности на тестовите за проценка на хепаталната функција. Постмаркетиншки случаи на хепатална слабост, понекогаш со фатален исход, се пријавени кај пациенти лекувани со EXJADE. Повеќето пријави на хепатална слабост се од пациенти со сигнификантни коморбидности како претходно постоечка цироза на црн дроб. Сепак, улогата на EXJADE како придонесувачки или влошувачки фактор не може да се исклучи (види поглавје 4.8).

Се препорачува серумските трансаминази, билирубин и алкална фосфатаза да се проверат и измерат пред почетокот на третманот, на секои 2 недели за време на првиот месец и еднаш месечно после тоа. Терапијата со EXJADE треба се прекине во случај на перзистентно и прогресивно зголемување на серумските трансаминази, кои не може да се припишат на некоја друга причина. Штом ќе се разјасни причината за абнормалностите во хепаталните функционални тестови или по нивното враќање на нормалните вредности, може повторно внимателно да се започне со терапијата со EXJADE со пониски дози, кои подоцна постепено би се зголемувале.

EXJADE не се препорачува за употреба кај пациенти со тешко нарушување на хепаталната функција (Child-Pugh C класа). (види поглавје 5.2).

Користа од EXJADE може да биде ограничена и инфериорна во однос на ризикот кај пациенти со предвидено кратко време на преживување (пр. високо-ризични миелодиспластични синдроми), особено доколку коморбидностите



зголемуваат ризикот од несакани настани. Како последица на ова, EXJADE не се препорачува кај овие пациенти.

Треба да се внимава кај постари пациенти заради повисоката фреквенција на појава на несакани ефекти (особено дијареја).

Гастроинтестинален систем:

Улцерации во горниот дел од гастроинтестиналниот систем и хеморагија се пријавени кај пациенти, вклучувајќи и деца и адосеценти, кои примале EXJADE. Пријавени се случаи на фатални гастроинтестинални хеморагии, особено кај постари пациенти кои имале хематолошки малигнитети и/или низок број на тромбоцити. Лекарите и пациентите треба да внимаваат на знаците и симптомите на ГИ улцерација и хеморагија за време на терапијата со EXJADE и навремено да иницираат дополнителна евалуација и третман доколку постои сомневање за сериозен ГИ несакан ефект. Потребна е претпазливост кај пациенти кои примаат EXJADE во комбинација со препарати со улцероген потенцијал како што се нестероидните анти-инфламаторни лекови, кортикостероиди или перорални бисфосфонати, кај пациенти кои примаат антикоагуланти и кај пациенти со број на тромбоцити понизок од 50000/mm³ ($50 \times 10^9/l$) (види поглавје 4.5).

Нарушувања на кожата:

За време на лекувањето со EXJADE® може да се појави кожен осип. Во повеќето случаи кожниот осип поминува спонтано. Доколку е потребен прекин на терапијата, лекувањето може повторно да се започне по исчезнување на кожниот осип, но со пониска иницијална доза, која понатаму постепено се зголемува. Кај потешките случаи, повторното започнување на терапијата со деферасирокс може да се спроведе во комбинација со краткотраен период на перорална администрација на кортикостероиди.

Хиперсензитивни реакции:

Случаи на сериозни хиперсензитивни реакции (како анафилакса и ангиоедем) се пријавени кај пациенти кои примаат EXJADE, со појава на реакцијата кај поголемиот број на случаи во првиот месец на третманот (види поглавје 4.8). Ако се јават вакви реакции, третманот со EXJADE треба да се прекине и да се превземе соодветна медицинска интервенција.

Вид и слух:

Аудитивни (намален слух) и окуларни нарушувања (заматувања на очната леќа) се регистрирани за време на третманот со EXJADE. Поради тоа се препорачуваат аудитивни и офталмолошки тестирања (вклучувајќи и фундоскопија) пред почеток на терапијата со деферасирокс и понатаму редовни контроли (на секои 12 месеци). Доколку се регистрираат извесни промени, се препорачува намалување на дозата или прекин на терапијата.

Хематолошки нарушувања:



Постојат постмаркетиншки извештаи за леукопенија, тромбоцитопенија или панцитопенија, или влошување на овие цитопении кај пациенти третирани со EXJADE. Повеќето од пациентите имале претходни хематолошки нарушувања кои често се асоцирани со оштетување на коскената срцевина. Сепак, EXJADE не може да се исклучи како придонесувачки или влошувачки фактор. Треба да се земе во предвид прекин на терапијата кај пациенти кои ќе развијат необјаснета цитопенија.

Други забелешки

За да се оцени терапевскиот одговор на пациентот кон лекот, се препорачува мерење на вредностите на серумскиот феритин еднаш месечно. Доколку серумскиот феритин се намали под 500 µg/L, треба да се прекине со употребата на деферасирокс.

Резултатите од тестовите на серумскиот креатинин, феритин и трансаминази треба да се евидентираат и редовно да се анализираат за евентуални промени. Резултатите треба да се заведат во дневникот на секој пациент.

Во една клиничка студија било покажано дека EXJADE не предизвикува заостанување во растот кај децата, пратено во период до 5 години. Но сепак, како мерка на претпазливост, препорачливо е да се измери телесната тежина, висина и сексуалниот развој кај педијатриските пациенти со трансфузиска преоптовареност со железо во редовни временски интервали (на секои 12 месеци).

Срцевата дисфункција е позната компликација на тешка преоптовареност со железо. Срцевата функција би требало да се мониторира кај пациенти со тешка преоптовареност со железо за време на долготрајна терапија со EXJADE.

Таблетите EXJADE содржат лактоза, поради што овој препарат не е наменет за пациенти со ретки херeditарни проблеми на галактозна интолеранција, дефицит на Lapp лактаза, глукозно-галактозна малапсорпција или тежок дефицит на лактаза.

4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

Безбедноста на EXJADE во комбинација со други хелирачки препарати за железо се уште не е утврдена. Поради тоа, EXJADE не треба да се комбинира со други хелирачки препарати за железо (види поглавје 4.3).

Конкомитантната администрација на EXJADE со препарати кои имаат познат улцероген потенцијал, како што се НСАИЛ (вклучувајќи ја ацетилсалицилната киселина во големи дози), кортикостероиди или перорални бисфосфонати може да го зголеми ризикот од гастроинтестинална токсичност.



(види поглавје 4.4). Конкомитантната употреба на EXJADE со антикоагуланси може да го зголеми ризикот од гастроинтестинални крварења. Потребно е внимателно мониторирање доколку деферасирукс се комбинира со овие препарати.

Биорасположивоста на деферасирукс варијабилно се зголемува во различен степен доколку препаратот се употребува заедно со храна. Поради тоа, EXJADE треба да се зема на празен желудник, најмалку 30 минути пред оброк, препорачливо во исто време секој ден (види поглавје 4.2 и 5.2).

Метаболизмот на деферасирукс зависи од UGT ензимите (глукуроносултрансфери). Во студија спроведена кај здрави доброволци, конкомитантната администрација на EXJADE (еднократна доза од 30 мг/кг) и потентен индуктор на UGT, рифампицин (повеќекратна администрација на 600 мг/ден) резултирала со намалување на експозицијата кон деферасирукс за 44% (90% CI: 37%-51%). Поради тоа, истовремената апликација на EXJADE со потентни индуктори на UDP (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ритонавир) би можело да доведе до намалување на ефикасноста на EXJADE. Вредностите на серумскиот феритин треба да се следат за време и после комбинираната терапија и доколку е потребно треба да се прилагоди дозата на EXJADE.

Холестирамин значајно ја намалил експозицијата кон деферасирукс во студија за евалуација на степенот на ентерохепатичка рециклизација (види поглавје 5.2).

Во студија спроведена кај здрави доброволци, конкомитантната администрација на EXJADE и мидазолам (CYP3A4 супстрат) довело до намалување на експозицијата кон мидазолам за 17% (90% CI: 8%-26%). Во клинички услови, овој ефект може да биде поизразен. Поради тоа, заради можно намалување на ефикасноста, потребна е претпазливост кога деферасирукс се комбинира со супстанции кои се метаболизираат преку CYP3A4 (пр. циклоспорин, симваостатин, хормонски контрацептиви, бепридил, ерготамин).

Во студија кај здрави доброволци, конкомитантната администрација на деферасирукс како умерен CYP2C8 инхибитор (30 мг/кг/ден) со репаглинид, супстрат за CYP2C8, аплициран во еднократна доза од 0.5 мг, довело до зголемување на C_{max} и AUC на репаглинид за приближно 2.3 пати (90% CI: 2.03-2.63) и 1.6 пати (90% CI: 1.42-1.84), соодветно. Бидејќи не е утврдена интеракција за дози поголеми од 0.5 мг репаглинид, конкомитантната употреба на деферасирукс со репаглинид би требало да се избегнува. доколку комбинираната терапија е неопходна, треба да се спроведе внимателно клиничко следење и мониторирање на глюкозата во крвта кај пациентот (види поглавје 4.4). Интеракција помеѓу деферасирукс и други супстрати за CYP2C8 како паклитаксел не може да се исклучи.

Во студија кај здрави доброволци, конкомитантната администрација на деферасирукс како умерен CYP1A2 инхибитор (повторувани дози од 30 мг/кг/ден) и теофилин како супстрат за CYP1A2, аплициран во еднократна доза од 120 мг, довело до зголемување на AUC на теофилин за 84% (90% CI: 73%-94%).



95%). Вредностите на Стах после еднакратна администрација не биле променети, но при хронично дозирање се очекува пораст на Стах на теофилин. Поради тоа, не се препорачува истовремена употреба на EXJADE со теофилин. Доколку EXJADE и теофилин се употребуваат во комбинација, треба да се земе во предвид мониторирање на концентрациите на теофилин и намалување на дозата на теофилин. Интеракција помеѓу деферасирукс и други супстрати за CYP1A2 не може да се исклучи. Истите препораки како за теофилин, важат и за другите лекови што се метаболизираат преку CYP1A2, а имаат тесен тераписки индекс (пр. клозапин, тизанидин).

Конкомитантната администрација на EXJADE со антацидни препарати кои содржат алуминиум не е посебно испитувана. И покрај тоа што деферасирукс има помал афинитет за алуминиум отколку за железо, таблетите EXJADE не се препорачува да се употребуваат истовремено со антацидни препарати кои содржат алуминиум.

Досега не се спроведени одделни студии за истовремена употреба на деферасирукс и витамин С, но дневни дози на витамин С до 200 mg не се асоцирани со несакани последици за пациентите.

Кај здрави доброволци, не се утврдени интеракции помеѓу EXJADE и дигоксин.

4.6 Фертилитет, бременост и лактација

Бременост

Досега, во литературата не се достапни клинички податоци за експозиција кон деферасирукс за време на бременост. Во студии спроведени кај лабораториски животни е покажана репродуктивна токсичност при употреба на деферасирукс во дози кои биле токсични за женките (види поглавје 5.1). Потенцијалниот ризик за хуманата популација не е познат.

Поради тоа, како мерка на претпазливост не се препорачува употреба на EXJADE за време на бременост, освен ако користа за мајката не го надминува потенцијалниот ризик на кој се изложува плодот.

Лактација

Во анимални студии е утврдено дека деферасирукс брзо и во голем степен се екскретира во мајчино млеко, но притоа не биле утврдени ефекти кај окотените животни. Не постојат податоци за екскреција на деферасирукс во хуманото мајчино млеко. Не се препорачува употреба на деферасирукс за време на лактација.

Фертилитет

Не постојат податоци за влијание врз фертилитетот во хуманата популација. Во студии кај експериментални животни, не биле пронајдени несакани дејства врз фертилитетот кај женките и кај мажјаците (види поглавје 5.3).



4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

Не се спроведени студии за ефектите на EXJADE врз способноста за управување со возила и машини. Пациентите кои имаат вртоглавица како несакано дејство би требало да бидат претпазливи при управување со возила и машини (види поглавје 4.8).

4.8 Несакани дејства

Најчести несакани дејства за време на хроничната терапија со EXJADE® кај возрасни и деца се гастроинтестиналните нарушувања (кај околу 26% од пациентите) кои воглавно опфаќаат: гадење, повраќање, дијареја или абдоминална болка, како и кожен осип (кај околу 7% од пациентите). Дијарејата е пријавена почесто кај педијатриски пациенти на возраст од 2 до 5 години и кај постари пациенти. Овие реакции се дозно-зависни, најчесто се слаби до умерени, воглавно транзиторни и најголем дел од нив се повлекуваат дури и ако се продолжи со терапијата со деферасирокс.

Во тек на клинички студии кај околу 36% од пациентите е утврдено зголемување на серумскиот креатинин $> 33\%$ во две или повеќе последователни мерења над горната граница на нормалниот опсег на вредности. Ова зголемување е дозно-зависно. Кај околу две третини од пациентите зголемениот серумски креатинин се враќа под 33% покачени вредности без прилагодување на дозата. Кај преостанатата една третина зголемениот серумски креатинин не реагира рекогаш на намалување на дозата или прекин на терапијата. Во некои случаи е обсервирано единствено стабилизирање на серумскиот креатинин после редуцирање на дозата (види поглавје 4.4).

Табеларен приказ на несакани дејства

Несаканите дејства се прикажани подолу според следната терминологија: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$), со непозната фреквенција на јавување (не може да се одреди од достапните податоци). Во рамки на секоја група со иста фреквенција на јавување, несаканите дејства се презентирани според нивната сериозност во опаѓачки редослед.

Нарушувања на крвта и лимфниот систем	
непозната фреквенција	панцитопенија I, тромбоцитопенија I
Нарушувања на имунолошкиот систем	
непозната фреквенција	хиперсензитивни реакции (вклучувајќи анафилакса и ангиоедем I)
Психијатриски нарушувања	
помалку чести	анксиозност, нарушување на спиењето
Нарушувања на нервниот систем	
чести	главоболка
помалку чести	вртоглавица
Нарушувања на очите	
помалку чести	рана катаракта, макулопатија



Нарушувања на увото и вестибуларниот систем	
помалку чести	губиток на слух
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
помалку чести	фаринголарингеална болка
Гастроинтестинални нарушувања	
чести	дијареја, опстипација, повраќање, гадење, болки во стомак, абдоминална дистензија, диспепсија
помалку чести	гастроинтестинална хеморагија, гастричен улкус (вклучувајќи и мултипли улцери), гастритис
ретки	езофагитис
Хепатобилијарни нарушувања	
чести	зголемување на трансаминазите
помалку чести	хепатитис, холелитијаза
непозната фреквенција	хепатална слабост ¹
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	
чести	кожен осип, пруритус
помалку чести	промени во пигментацијата
непозната фреквенција	леукоцитокластичен васкулитис ¹ , уртикарија ¹ , erythema multiforme ¹ , алопеција ¹
Нарушувања на уринарниот систем	
многу чести	зголемување на серумскиот креатинин
чести	протеинурија
помалку чести	ренална тубулопатија (стекнат Fanconi syndrome), гликозурија
непозната фреквенција	акутна бубрежна слабост ¹ , тубулоинтерстициски нефритис ¹
Општи симптоми	
помалку чести	пирексија, едеми, замор

1- Несакани дејства кои се пријавени во тек на постмаркетинското искуство. Тие се произлезени од спонтани пријави за кои не е секогаш возможно прецизно да се утврди фреквенцијата или причинската поврзаност со експозицијата кон медицинскиот производ.

Жолчни камења и билијарни нарушувања се пријавени кај околу 2% од пациентите. Кај околу 2% од пациентите се регистрирани зголемувања на хепаталните трансаминази како несакано дејство. Меѓутоа, кај само околу 0.3% од пациентите било утврдено зголемување на хепаталните трансаминази поголемо од 10 пати од горната граница на нормалните вредности, што укажува на веројатност од настанок на хепатитис. За време на постмаркетиншката употреба на EXJADE пријавени се случаи на хепатална слабост, понекогаш со фатален исход, особено кај пациенти со претходно постоечка хепатална цироза (види поглавје 4.4).

Како и при употреба на останатите хелирачки средства, така и при употребата на деферасирокс ретко е регистрирано намалување на слухот за



високи фреквенции и промени на очната леќа (рана катаракта) (види поглавје 4.4).

Педијатриски пациенти

Дијареја е регистрирана почесто кај педијатриски пациенти на возраст од 2 до 5 години отколку кај повозрасните пациенти.

Реналана тубулопатија е главно пријавена кај деца и адолесценти со бета-таласемија кои се лекувани со EXJADE.

4.9 Предозирање

Пријавени се случаи на предозирање (2-3 пати повеќе од препишаната доза во тек на неколку недели). Во еден случај ова довело до субклинички хепатитис кој се повелкол по прекин на терапијата. При апликација на еднократна доза од 80 ml/kg кај таласемични пациенти со вишок на железо, подносливоста на препаратот била добра, и единствено била регистрирано гадење и дијареја.

Акутните симптоми на предозирање со деферасирукс би можеле да опфатат: гадење, повраќање, главоболка и дијареја. Предозирањето би требало да се лекува со индукција на повраќање или гастрична лаважа, како и со апликација на соодветна симптоматска терапија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотераписка група: хелатор за железо, АТС код: V03AC03

Механизам на дејство

EXJADE® (deferasiroх) е перорално активен хелатор кој е високо селективен за железо (III). Тој се врзува за железото со висок афинитет во однос 2:1. Деферасирукс ја олеснува екскрецијата на железото, воглавно преку фецесот. Овој препарат има мал афинитет за цинк и бакар и не предизвикува намалување на серумските вредности на овие метали.

Фармакодинамски ефекти

Во студија спроведена кај таласемични пациенти со вишок на железо, апликацијата на деферасирукс во дневни дози од 10, 20 и 40 ml/kg предизвикале средна екскреција на соодветно 0.119, 0.329 и 0.445 ml Fe/kg тт/ден.

Клиничка ефикасност и безбедност

EXJADE е испитуван кај 411 возрасни (≥ 16 години) и 292 педијатриски пациенти (на возраст од 2 години до <16 години) со хронична преоптовареност со железо поради крвни трансфузии. Од педијатриските пациенти, 52 биле на



возраст од 2 до 5 години. Во групата заболувања кај кои се потребни трансфузии на крв спаѓаат: бета-таласемија, српеста анемија и други конгенитални и стекнати анемии (миелодиспластични синдроми, Diamond-Blackfan синдром, апластична анемија и други многу ретки анемии).

Секојдневната терапија со EXJADE (20 и 30 ml/kg) во тек на една година кај возрасни и педијатриски пациенти со бета-таласемија кои често примале трансфузии на крв, предизвикала намалување на индикаторите за вкупното железо во организмот: концентрациите на железо во хепарот биле просечно намалени за околу -0.4 до -8.9 ml Fe/g хепатално ткиво (добиеено со биопсија), додека серумскиот феритин бил просечно намален за околу -36 до -926 $\mu\text{g/L}$. При истите дози односот од екскреција на железо: внес на железо бил 1.02 (што укажува на рамнотежа на железото) и 1.67 (што укажува на отстранување на железо). Сличен тераписки одговор бил добиен и при употреба на деферасирокс кај пациенти со други типови на анемии. Употребата на деферасирокс во дневна доза од 10 ml/kg во тек на една година е доволна да ги одржува вредностите на железо во хепарот и на серумскиот феритин и да индуцира урамнотежување на железото во организмот кај пациенти кои повремено примаат трансфузии. Месечното мониторирање на серумскиот феритин ги одразува промените на железото во хепарот, што укажува дека промените во серумскиот феритин може да се употребуваат за мониторирање на терапискиот одговор кон EXJADE. Лимитирани клинички податоци (29 пациенти со нормална срцева функција на почеток од студијата) користејќи МРИ покажале дека треманот со EXJADE во доза од 10-30 мг/кг/ден во тек на една година го намалува нивото на железо во срцето (во просек МРИ T2* се зголемило до 18.3 на 23 милисекунди).

Анализата на податоците од една компаративна студија во која биле вклучени 586 пациенти со бета-таласемија и трансфузиска преоптовареност со железо не покажала не инфериорност на EXJADE во однос на дефероксамин при анализа на целата популација на пациенти. Од дополнителната анализа на подгрупата на пациенти со концентрации на железо во хепар $\geq 7 \text{ mg Fe/g}$ кои биле третирани со EXJADE (20 и 30 мг/кг) или дефероксамин (35 до $\geq 50 \text{ mg/kg}$), критериумите за не-инфериорност биле постигнати. Меѓутоа, кај пациентите со концентрации на железо во хепар $\leq 7 \text{ mg Fe/g}$ кои биле третирани со EXJADE (5 и 10 мг/кг) или дефероксамин (20 до $\leq 35 \text{ mg/kg}$), не-инфериорноста не била покажана поради отсуство на баланс во дозите на двата хелатори. Дисбалансот настанал поради тоа што пациентите кои примале дефероксамин можеле да ја задржат дозата на лекот што ја примале пред почеток на студијата, дури и ако таа била повисока од дозата предвидена во протоколот. Во оваа студија учествувале 56 пациенти помлади од 6 години, а 28 од нив примале EXJADE.

Од претклиничките и клиничките студии произлегува дека EXJADE е еднакво активен како дефероксамин доколку се употребува во однос на дозите 2:1 (те доза на EXJADE која е нумерички двојно помала од дозата на дефероксамин). Меѓутоа, овие препораки за дозирањето не биле проспективно евалуирани во клиничките студии.

Дополнително, кај пациенти со концентрации на железо во хепар $\geq 7 \text{ mg Fe/g}$ со ретки типови на анемии или српеста анемија, третманот со EXJADE (20 и 30 мг/кг) предизвикал намалување на хепаталните концентрации на железо.



како и на серумскиот феритин кое било слично со намалувањето постигнато кај пациентите со бета-таласемија.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорбција

Деферасирукс се апсорбира после перорална администрација, а максималните концентрации во плазмата се постигнуваат после околу 1.5 до 4 часа. Биорасположивоста на деферасирукс од таблетите EXJADE изнесува околу 70% во споредба биорасположивоста после интравенската администрација на препаратот. Вредностите на AUC се скоро два пати поголеми доколку деферасирукс се зема со појадок што содржи висока количина на масти (те. содржина на масти >50% од вкупниот број калории), односно за околу 50% поголеми доколку се зема со стандарден појадок. Биорасположивоста на деферасирукс умерено се зголемува (за околу 13-25%) доколку се земе 30 минути пред оброк со нормална или висока содржина на масти.

Дистрибуција

Деферасирукс во висок процент (99%) се врзува за плазматските протеини, и тоа скоро исклучително за албуминот. Волуменот на дистрибуција на деферасирукс е мал и кај возрасни изнесува 14 литри.

Биотрансформација

Главна реакција на биотрансформација на деферасирукс е глукуронидацијата, после што следи билијарна екскреција. Во цревата настанува деконјугација на глукуронидите и последователна реапсорпција (ентерохепатична рецикулација). Во студија на здрави доброволци, администрацијата на холестирамин после една доза од деферасирукс резултира со 45% намалување на изложувањето на деферасирукс (AUC).

Деферасирукс воглавно се глукуронира со помош на UGT1A1, а во помал степен и со UGT1A3. CYP450-оксидативниот метаболизам на деферасирукс има мало значење во хуманата популација (околу 8%). Ин витро, не е утврдена инхибиција на метаболизмот на деферасирукс под дејство на хидроксиуреа.

Елиминација

Деферасирукс и неговите метаболити воглавно се екскретираат преку фецесот (84% од примената доза). Реналната екскреција на деферасирукс и неговите метаболити е минимална (8%). Полувремето на елиминација ($t_{1/2}$) се движи во опсег од 8 до 16 часа. Транспортните MRP2 и MXR (BCRP) се вклучени во билијарната екскреција на деферасирукс.

Линеарност/не-линеарност

Вредностите на C_{max} и AUC_{0-24h} на деферасирукс се зголемуваат приближно линеарно со зголемување на дозата во состојба на динамичка



рамнотежа (steady-state). При повеќекратна администрација, експозицијата се зголемува со фактор на акумулација од 1.3 до 2.3.

Фармакокинетика кај посебни групи на пациенти

Педијатриски пациенти

Просечната експозиција кон деферасирукс на адолесцентите (12 до ≤ 17 години) и децата (2 до <12 години) после еднакратна или повеќекратна апликација на деферасирукс е нешто помала отколку кај возрасни пациенти. Кај деца помали од 6 години експозицијата е околу 50% пониска отколку кај возрасните. Бидејќи дозирањето на EXJADE се прилагодува индивидуално во зависност од терапискиот одговор на пациентот, се смета дека оваа разлика нема значајни клинички импликации.

Пол

Жените имаат нешто помал клиренс (за 17.5%) на деферасирукс во споредба со мажите. Бидејќи дозирањето на EXJADE се прилагодува индивидуално во зависност од терапискиот одговор, се смета дека оваа разлика нема значајни клинички импликации.

Геријатриски пациенти

Фармакокинетиката на деферасирукс не е посебно проучувана кај пациенти постари од 65 години.

Ренално или хепатално оштетување

Фармакокинетиката на деферасирукс не е проучувана кај пациенти со ренално оштетување. Фармакокинетските параметри на деферасирукс не се менуваат под влијание на хепаталните трансминази кои се до 5 пати поголеми од горната граница на нормалниот опсег на вредности.

Во клиничка студија, при употреба на еднакратна доза од 20 мг/кг деферасирукс, просечната експозиција била зголемена за 16% кај испитаници со слабо нарушување на хепаталната функција (Child-Pugh A класа) и за 76% кај испитаници со умерено нарушување на хепаталната функција (Child-Pugh B класа) во споредба со испитаниците со нормална хепатална функција. Просечните вредности на Стах на деферасирукс биле зголемени за 22% кај испитаниците со слабо или умерено нарушување на хепаталната функција. Експозицијата била зголемена 2.8 пати кај еден испитаник со тешко нарушување на хепаталната функција (Child-Pugh C класа) (види поглавја 4.2 и 4.4).

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Спроведените претклинички студии не откриле некоја специфична опасност за пациентите со преоптовареност со железо, врз основа на податоците од испитувањата на токсичноста после повеќекратна апликација, подносливоста, генотоксичноста или карциногенетскиот потенцијал. Главни



наоди биле нефротоксичноста и промените на очната леќа (катаракта). Слични наоди биле опсервирани и кај окотените и млади животни. Се смета дека нефротоксичноста воглавно настанува поради намалувањето на железото кај експериментални животни кои претходно немале вишок на железо.

Тестовите за генотоксичност биле или негативни (Ames тест, тест за хромозомски аберации) или позитивни (V79 screen). Деферасирукс предизвикал формирање на микронуклеи *in vivo* во коскената срцевина, но не и во хепарот на стаорци кои претходно немале вишок на железо при апликација на летални дози. Овие ефекти не биле утврдени кај стаорци кои имале вишок на железо во организмот. Деферасирукс не бил канцероген по апликација кај стаорци во студија со траење од 2 години и кај трансгенетски p53+/- хетерозиготни глувци во 6-месечна студија.

Потенцијалот за репродуктивна токсичност бил евалуиран кај стаорци и кај зајаци. Деферасирукс не е тератоген, но предизвикал зголемена инциденца на скелетни варијации и мртвородени кај стаорците при употреба на високи дози кои биле високо токсични за женките (кои претходно немале вишок на железо). Деферасирукс не предизвикал други ефекти врз фертилитетот или размножувањето кај испитуваните животни.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

лактоза монохидрат,
кросповидон тип А,
микрокристална целулоза,
повидон,
натриум лаурил сулфат,
силика-колоидна анхидрозна,
магнезиум стеарат.

6.2 Инкомпатибилности

Не се препорачува дисперзирање на деферасирукс во газирани пијалоци поради формирање на пена, или во млеко поради бавното дисперзирање на препаратот.

6.3 Рок на траење

Три (3) години

6.4 Посебни мерки на чување

Лекот треба да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

6.5 Опис и содржина на пакувањето

PVC/PE/PVDC/алуминиум блистери
Кутија со 28, 84 или 252 таблети за перорална суспензија

6.6 Инструкции за употреба/ракување

Нема специјални препораки.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ



8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

15-12924/06, 15-12925/06, 15-12926/06 24.04.2007

10. ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
МАРТ 2012

