

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EXJADE 125 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 125 mg deferazyroksu.

Substancje pomocnicze:

Jedna tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 136 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej

Białawe, okrągłe, płaskie tabletki o ściętych brzegach, z oznakowaniem (NVR po jednej stronie i J 125 po drugiej stronie tabletki).

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 pacjentów 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 pacjentów 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 pacjentów z innymi rodzajami niedokrwistości w wieku 2 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 spowodowanego transfuzjami krwi.

Dawkowanie

Zaleca się, aby leczenie rozpoczynać po przetoczeniu około 20 jednostek (około 100 ml/kg mc.) koncentratu krwinek czerwonych 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.

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego EXJADE 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 deferoksamina, można rozważyć podanie produktu leczniczego EXJADE w dawce początkowej odpowiadającej połowie dawki deferoksaminy (np. u pacjenta otrzymującego deferoksamina w dawce 40 mg/kg mc. na dobę przez 5 dni w tygodniu - lub dawkę równoważną - można zmienić dawkę początkową produktu leczniczego EXJADE 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).

Dawka podtrzymująca

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 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. Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszy się do wartości utrzymujących się poniżej 500 µg/l, należy rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.4).

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

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w wieku 2 do 17 lat są takie same jak dla pacjentów dorosłych. Obliczając dawkę leku należy uwzględnić zmiany masy ciała dzieci w czasie.

U dzieci w wieku między 2 a 5 lat, 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.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego EXJADE u dzieci w wieku od urodzenia do 23 miesięcy. Brak dostępnych danych.

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.

Produkt leczniczy EXJADE 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 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.

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:

Produkt leczniczy EXJADE 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. Podczas porejestacyjnego stosowania produktu leczniczego EXJADE 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 produktu leczniczego EXJADE 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 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 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 co tydzień w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu lub modyfikacji leczenia produktem leczniczym EXJADE, 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.

U pacjentów dorosłych dawkę dobową można zmniejszyć o 10 mg/kg mc., jeśli podczas dwóch kolejnych wizyt wystąpi zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o $>33\%$ powyżej wartości średnich oznaczeń sprzed leczenia i klirens kreatyniny zmniejszy się poniżej dolnej granicy normy (<90 ml/min), i nie można przypisać tego innym przyczynom (patrz punkt 4.2). U dzieci dawkę można zmniejszyć o 10 mg/kg mc., jeśli klirens kreatyniny zmniejszy się poniżej dolnej granicy normy (<90 ml/min) i (lub) stężenie kreatyniny w surowicy podczas dwóch kolejnych wizyt zwiększy się do wartości powyżej górnej granicy normy odpowiedniej dla wieku pacjenta.

Należy przerwać leczenie u dorosłych pacjentów i dzieci, jeśli po zmniejszeniu dawki wystąpi zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy $>33\%$ powyżej wartości oznaczonych przed leczeniem i (lub) klirens kreatyniny zmniejszy się poniżej dolnej granicy normy. Leczenie można wznowić w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej.

Występowanie tubulopatii nerkowej zgłaszano głównie u dzieci i młodzieży z beta-talasemią leczonych produktem leczniczym EXJADE. Badania w kierunku proteinurii należy wykonywać co miesiąc. W razie potrzeby można również kontrolować dodatkowe wskaźniki czynności kanalików nerkowych (np. cukromocz u pacjentów bez cukrzycy i małe stężenie w surowicy potasu, fosforanu, magnezu czy moczanu, fosfaturię, aminoacydurię). Można rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia w przypadku nieprawidłowych wartości wskaźników czynności kanalików i (lub) w razie wystąpienia wskazań klinicznych.

Jeśli pomimo zmniejszenia dawki i przerwy w podawaniu leku, stężenie kreatyniny w surowicy pozostaje znacząco zwiększone i utrzymują się nieprawidłowe wartości innych wskaźników czynności nerek (np. proteinuria, Zespół Fanconiego), pacjenta należy skierować do specjalisty nefrologa i można rozważyć dalsze badanie specjalistyczne (takie jak biopsja nerki).

Czynność wątroby:

U pacjentów leczonych produktem leczniczym EXJADE obserwowano zwiększenie wartości oznaczeń w testach czynnościowych wątroby. W okresie po wprowadzeniu produktu na rynek, u pacjentów leczonych produktem leczniczym EXJADE zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, niekiedy śmiertelne. Większość zgłoszeń przypadków niewydolności wątroby dotyczyła pacjentów z poważnymi chorobami, w tym z istniejącą uprzednio marskością wątroby. Jednak rola produktu leczniczego EXJADE 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).

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).

Przewód pokarmowy

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy EXJADE, 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). Zgłaszano 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 bifosfoniony, 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.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy EXJADE 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.

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 produktem leczniczym EXJADE zgłaszano przypadki leukopenii, małopłytkowości lub pancytopenii, lub zaostrzenie istniejących cytopenii. 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 (patrz punkt 4.2). Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy ulegnie stałemu zmniejszaniu poniżej 500 µg/l, 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. Wyniki te należy również odnotowywać w książeczce pacjenta.

W badaniu klinicznym u dzieci leczonych produktem leczniczym EXJADE przez okres do 5 lat, nie obserwowano zmian w zakresie wzrostu i rozwoju seksualnego dzieci leczonych produktem leczniczym EXJADE. Jednak, w ramach ogólnych środków ostrożności dotyczących leczenia dzieci z potransfuzyjnym obciążeniem żelazem, należy regularnie (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.

Każda tabletką zawiera 136 mg laktozy. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp), zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub ciężkim niedoborem laktazy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego EXJADE 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).

Jednoczesne podanie produktu leczniczego EXJADE 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 bifosfoniany może zwiększać ryzyko toksycznego działania na przewód pokarmowy (patrz punkt 4.4). Jednoczesne podawanie produktu leczniczego EXJADE z lekami przeciwzakrzepowymi może też zwiększać ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Podczas stosowania deferazyroksu jednocześnie z tymi substancjami wymagana jest ścisła obserwacja kliniczna.

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

Metabolizm deferazyroksu zależy od enzymów UGT. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie produktu leczniczego EXJADE (w dawce pojedynczej 30 mg/kg mc.) i silnie działającego induktora UGT, ryfampicyny, (w dawce wielokrotnej 600 mg/dobę) spowodowało zmniejszenie ekspozycji na deferazyroks 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 deferazyroks (patrz punkt 5.2).

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie produktu leczniczego EXJADE 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 deferazyroksiem i substancjami metabolizowanymi przez CYP3A4 (np. cyklosporyną, symwastatyną, hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi, beprydylem, ergotaminą).

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie deferazyroksu, który jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C8 (30 mg/kg mc. na dobę), z repaglinidem, substratem CYP2C8, podanym 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 deferazyroksu 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 deferazyroksiem a innymi substratami CYP2C8 takimi, jak paklitaksel.

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie produktu leczniczego EXJADE, który jest inhibitorem CYP1A2 (w wielokrotnej dawce 30 mg/kg mc. na dobę) 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 produktu leczniczego EXJADE z teofiliną nie jest zalecane. Jeśli EXJADE i teofilina są podawane jednocześnie, należy monitorować stężenie teofiliny i rozważyć zmniejszenie dawki teofiliny. Nie można wykluczyć występowania interakcji pomiędzy produktem leczniczym EXJADE a innymi substratami CYP1A2. Dla substancji, które w przeważającej części są metabolizowane przez CYP1A2 i mają wąski indeks terapeutyczny (np. kłozapina, tyzanidyna) stosuje się te same zalecenia, jak dla teofiliny.

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

Nie przeprowadzono formalnych badań nad jednoczesnym zastosowaniem produktu leczniczego EXJADE z witaminą C. Podawanie dawek witaminy C do 200 mg na dobę nie powodowało działań niepożądanych.

U zdrowych dorosłych ochotników nie obserwowano interakcji pomiędzy produktem leczniczym EXJADE a digoksyną.

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.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego EXJADE na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjenci, u których wystąpią niezbyt częste działania niepożądane takie, jak zawroty głowy powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas przewlekłego leczenia produktem leczniczym EXJADE u dorosłych i dzieci należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe u około 26% pacjentów (głównie nudności, wymioty, biegunka lub ból brzucha) oraz wysypka skórna u około 7% pacjentów. 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 36% pacjentów stężenie kreatyniny w surowicy zwiększyło się o >33% w co najmniej dwóch kolejnych oznaczeniach, czasami przekraczając górną granicę normy, i było zależne od dawki. U około dwóch trzecich z tych pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy >33% względem wartości wyjściowych, zwiększenie stężenia zmniejszyło się do wartości mniejszej niż 33%, bez dostosowywania dawki. Pozostała jedna trzecia pacjentów nie zawsze reagowała na zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. W niektórych przypadkach po zmniejszeniu dawki obserwowano jedynie stabilizację stężenia kreatyniny w surowicy (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 1

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana:	Pancytopenia ¹ , małopłytkowość ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana:	Reakcje nadwrażliwości (w tym anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy) ¹
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często:	Niepokój, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Ból głowy
Niezbyt często:	Zawroty głowy
Zaburzenia oka	

Niezbyt często:	Wczesna zaćma, zwyrodnienie plamki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często:	Utrata słuchu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często:	Ból gardła i 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
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
Niezbyt często:	Zapalenie wątroby, kamica żółciowa
Nieznana:	Niewydolność wątroby ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Wysypka, świąd
Niezbyt często:	Zaburzenia pigmentacji
Nieznana:	Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń ¹ , pokrzywka ¹ , rumień wielopostaciowy ¹ , łysienie ¹
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często:	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Często:	Białkomocz
Niezbyt często:	Tubulopatia nerkowa (nabyty zespół Fanconiego), cukromocz
Nieznana:	Ostra niewydolność nerek ¹ , kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek 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.

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 produktem leczniczym EXJADE zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, niekiedy śmiertelne, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą uprzednio marskością wątroby (patrz punkt 4.4). Podobnie jak w przypadku stosowania innych środków chelatujących żelazo, u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy EXJADE niezbyt często obserwowano utratę słuchu w zakresie dźwięków o wysokiej częstotliwości oraz zmętnienie soczewki (wczesną zaćmę) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

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 produktem leczniczym EXJADE.

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono przypadki przedawkowania (stosowanie dawki od 2 do 3 razy większej od dawki przepisanej, przez kilka tygodni). W jednym przypadku przedawkowanie było przyczyną subklinicznego zapalenia wątroby, które ustąpiło bez długotrwałych konsekwencji po przerwaniu podawania leku. U pacjentów z talasemią i obciążeniem żelazem pojedyncze dawki do 80 mg/kg mc. powodowały łagodne nudności i biegunkę.

Ostre oznaki przedawkowania mogą obejmować nudności, wymioty, ból głowy i biegunkę. Przedawkowanie można leczyć poprzez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka oraz stosując leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek chelatujący 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.

Rezultat działania farmakodynamicznego

W badaniu metabolicznym równowagi żelaza z udziałem pacjentów z talasemią i obciążeniem żelazem produkt leczniczy EXJADE podawany w dawkach dobowych 10, 20 i 40 mg/kg mc. 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

Produkt leczniczy EXJADE 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, zespół Diamonda-Blackfana, niedokrwistość aplastyczna i inne bardzo rzadkie niedokrwistości).

Leczenie dobowymi dawkami 20 i 30 mg/kg mc. 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). Produkt leczniczy EXJADE wywołał podobne reakcje u pacjentów z obciążeniem żelazem z innymi postaciami niedokrwistości. Dawki dobowe 10 mg/kg mc. 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 produktem leczniczym EXJADE w dawce 10-30 mg/kg mc. na dobę 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) produktu leczniczego EXJADE 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 produktem leczniczym EXJADE (20 i 30 mg/kg mc.) lub deferoksamina (35 do ≥ 50 mg/kg mc.) uzyskano kryteria równoważności. Jednak u pacjentów ze

stężeniem żelaza w wątrobie <7 mg Fe/g suchej masy leczonych produktem leczniczym EXJADE (5 i 10 mg/kg mc.) lub deferoksamina (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 deferoksamina 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 produkt leczniczy EXJADE.

Badania przedkliniczne i kliniczne wykazały, że produkt leczniczy EXJADE mógł być równie skuteczny jak deferoksamina, gdy stosowano dawki w stosunku 2 : 1 (tzn. gdy dawka produktu leczniczego EXJADE 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, produkt leczniczy EXJADE 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym deferazyroks 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 z produktu leczniczego EXJADE w postaci tabletek stanowi około 70% biodostępności z dożylniej 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.

Biotransformacja

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.

Wydalanie

Deferazyroks i jego metabolity są wydalone głównie z kałem (84% dawki). Wydalenie 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 wydalanii deferazyroksu z żółcią uczestniczą białka transportujące MRP2 i MXR (BCRP) (ang. breast cancer resistance protein - białko oporności raka piersi).

Liniowość / nie-liniowość

W stanie stacjonarnym wartości C_{max} i AUC_{0-24h} 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 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 przedkliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania żadnego szczególnego zagrożenia dla pacjentów z obciążeniem żelazem. 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) lub dodatnie (badanie V79). 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 $\pm$ 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
Stearynian 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.

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.08.2006

Data przedłużenia pozwolenia: 28.08.2011

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

12/2011

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EXJADE 250 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 250 mg deferazyroksu.

Substancje pomocnicze:

Jedna tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 272 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej

Białawe, okrągłe, płaskie tabletki o ściętych brzegach, z oznakowaniem (NVR po jednej stronie i J 250 po drugiej stronie tabletki).

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 pacjentów 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 pacjentów 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 pacjentów z innymi rodzajami niedokrwistości w wieku 2 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 spowodowanego transfuzjami krwi.

Dawkowanie

Zaleca się, aby leczenie rozpoczynać po przetoczeniu około 20 jednostek (około 100 ml/kg mc.) koncentratu krwinek czerwonych 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.

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego EXJADE 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 deferoksamina, można rozważyć podanie produktu leczniczego EXJADE w dawce początkowej odpowiadającej połowie dawki deferoksaminy (np. u pacjenta otrzymującego deferoksamina w dawce 40 mg/kg mc. na dobę przez 5 dni w tygodniu - lub dawkę równoważną - można zmienić dawkę początkową produktu leczniczego EXJADE 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).

Dawka podtrzymująca

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 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. Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszy się do wartości utrzymujących się poniżej 500 µg/l, należy rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.4).

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

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w wieku 2 do 17 lat są takie same jak dla pacjentów dorosłych. Obliczając dawkę leku należy uwzględnić zmiany masy ciała dzieci w czasie.

U dzieci w wieku między 2 a 5 lat, 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.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego EXJADE u dzieci w wieku od urodzenia do 23 miesięcy. Brak dostępnych danych.

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.

Produkt leczniczy EXJADE 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 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.

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:

Produkt leczniczy EXJADE 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. Podczas porejestracyjnego stosowania produktu leczniczego EXJADE 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 produktu leczniczego EXJADE 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 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 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 co tydzień w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu lub modyfikacji leczenia produktem leczniczym EXJADE, 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.

U pacjentów dorosłych dawkę dobową można zmniejszyć o 10 mg/kg mc., jeśli podczas dwóch kolejnych wizyt wystąpi zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o $>33\%$ powyżej wartości średnich oznaczeń sprzed leczenia i klirens kreatyniny zmniejszy się poniżej dolnej granicy normy (<90 ml/min), i nie można przypisać tego innym przyczynom (patrz punkt 4.2). U dzieci dawkę można zmniejszyć o 10 mg/kg mc., jeśli klirens kreatyniny zmniejszy się poniżej dolnej granicy normy (<90 ml/min) i (lub) stężenie kreatyniny w surowicy podczas dwóch kolejnych wizyt zwiększy się do wartości powyżej górnej granicy normy odpowiedniej dla wieku pacjenta.

Należy przerwać leczenie u dorosłych pacjentów i dzieci, jeśli po zmniejszeniu dawki wystąpi zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy $>33\%$ powyżej wartości oznaczonych przed leczeniem i (lub) klirens kreatyniny zmniejszy się poniżej dolnej granicy normy. Leczenie można wznowić w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej.

Występowanie tubulopatii nerkowej zgłaszano głównie u dzieci i młodzieży z beta-talasemią leczonych produktem leczniczym EXJADE. Badania w kierunku proteinurii należy wykonywać co miesiąc. W razie potrzeby można również kontrolować dodatkowe wskaźniki czynności kanalików nerkowych (np. cukromocz u pacjentów bez cukrzycy i małe stężenie w surowicy potasu, fosforanu, magnezu czy moczanu, fosfaturię, aminoacydurię). Można rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia w przypadku nieprawidłowych wartości wskaźników czynności kanalików i (lub) w razie wystąpienia wskazań klinicznych.

Jeśli pomimo zmniejszenia dawki i przerwy w podawaniu leku, stężenie kreatyniny w surowicy pozostaje znacząco zwiększone i utrzymują się nieprawidłowe wartości innych wskaźników czynności nerek (np. proteinuria, Zespół Fanconiego), pacjenta należy skierować do specjalisty nefrologa i można rozważyć dalsze badanie specjalistyczne (takie jak biopsja nerki).

Czynność wątroby:

U pacjentów leczonych produktem leczniczym EXJADE obserwowano zwiększenie wartości oznaczeń w testach czynnościowych wątroby. W okresie po wprowadzeniu produktu na rynek, u pacjentów leczonych produktem leczniczym EXJADE zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, niekiedy śmiertelne. Większość zgłoszeń przypadków niewydolności wątroby dotyczyła pacjentów z poważnymi chorobami, w tym z istniejącą uprzednio marskością wątroby. Jednak rola produktu leczniczego EXJADE 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).

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).

Przewód pokarmowy

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy EXJADE, 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). Zgłaszano 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 bifosfoniony, 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.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy EXJADE 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.

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 produktem leczniczym EXJADE zgłaszano przypadki leukopenii, małopłytkowości lub pancytopenii, lub zaostrzenie istniejących cytopenii. 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 (patrz punkt 4.2). Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy ulegnie stałemu zmniejszaniu poniżej 500 µg/l, 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. Wyniki te należy również odnotowywać w książeczce pacjenta.

W badaniu klinicznym u dzieci leczonych produktem leczniczym EXJADE przez okres do 5 lat, nie obserwowano zmian w zakresie wzrostu i rozwoju seksualnego dzieci leczonych produktem leczniczym EXJADE. Jednak, w ramach ogólnych środków ostrożności dotyczących leczenia dzieci z potransfuzyjnym obciążeniem żelazem, należy regularnie (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.

Każda tabletką zawiera 272 mg laktozy. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp), zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub ciężkim niedoborem laktazy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego EXJADE 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).

Jednoczesne podanie produktu leczniczego EXJADE 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 bifosfoniany może zwiększać ryzyko toksycznego działania na przewód pokarmowy (patrz punkt 4.4). Jednoczesne podawanie produktu leczniczego EXJADE z lekami przeciwzakrzepowymi może też zwiększać ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Podczas stosowania deferazyroksu jednocześnie z tymi substancjami wymagana jest ścisła obserwacja kliniczna.

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

Metabolizm deferazyroksu zależy od enzymów UGT. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie produktu leczniczego EXJADE (w dawce pojedynczej 30 mg/kg mc.) i silnie działającego induktora UGT, ryfampicyny, (w dawce wielokrotnej 600 mg/dobę) spowodowało zmniejszenie ekspozycji na deferazyroks 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 deferazyroks (patrz punkt 5.2).

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie produktu leczniczego EXJADE 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 deferazyroksem i substancjami metabolizowanymi przez CYP3A4 (np. cyklosporyną, symwastatyną, hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi, beprydylem, ergotaminą).

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie deferazyroksu, który jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C8 (30 mg/kg mc. na dobę), z repaglinidem, substratem CYP2C8, podanym 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 deferazyroksu 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.

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie produktu leczniczego EXJADE, który jest inhibitorem CYP1A2 (w wielokrotnej dawce 30 mg/kg mc. na dobę) 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 produktu leczniczego EXJADE z teofiliną nie jest zalecane. Jeśli EXJADE i teofilina są podawane jednocześnie, należy monitorować stężenie teofiliny i rozważyć zmniejszenie dawki teofiliny. Nie można wykluczyć występowania interakcji pomiędzy produktem leczniczym EXJADE a innymi substratami CYP1A2. Dla substancji, które w przeważającej części są metabolizowane przez CYP1A2 i mają wąski indeks terapeutyczny (np. kłozapina, tyzanidyna) stosuje się te same zalecenia, jak dla teofiliny.

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

Nie przeprowadzono formalnych badań nad jednoczesnym zastosowaniem produktu leczniczego EXJADE z witaminą C. Podawanie dawek witaminy C do 200 mg na dobę nie powodowało działań niepożądanych.

U zdrowych dorosłych ochotników nie obserwowano interakcji pomiędzy produktem leczniczym EXJADE a digoksyną.

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.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego EXJADE na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjenci, u których wystąpią niezbyt częste działania niepożądane takie, jak zawroty głowy powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas przewlekłego leczenia produktem leczniczym EXJADE u dorosłych i dzieci należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe u około 26% pacjentów (głównie nudności, wymioty, biegunka lub ból brzucha) oraz wysypka skórna u około 7% pacjentów. 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 36% pacjentów stężenie kreatyniny w surowicy zwiększyło się o >33% w co najmniej dwóch kolejnych oznaczeniach, czasami przekraczając górną granicę normy, i było zależne od dawki. U około dwóch trzecich z tych pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy >33% względem wartości wyjściowych, zwiększenie stężenia zmniejszyło się do wartości mniejszej niż 33%, bez dostosowywania dawki. Pozostała jedna trzecia pacjentów nie zawsze reagowała na zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. W niektórych przypadkach po zmniejszeniu dawki obserwowano jedynie stabilizację stężenia kreatyniny w surowicy (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 1

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana:	Pancytopenia ¹ , małopłytkowość ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana:	Reakcje nadwrażliwości (w tym anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy) ¹
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często:	Niepokój, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Ból głowy
Niezbyt często:	Zawroty głowy
Zaburzenia oka	

Niezbyt często:	Wczesna zaćma, zwyrodnienie plamki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często:	Utrata słuchu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często:	Ból gardła i 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
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
Niezbyt często:	Zapalenie wątroby, kamica żółciowa
Nieznana:	Niewydolność wątroby ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Wysypka, świąd
Niezbyt często:	Zaburzenia pigmentacji
Nieznana:	Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń ¹ , pokrzywka ¹ , rumień wielopostaciowy ¹ , łysienie ¹
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często:	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Często:	Białkomocz
Niezbyt często:	Tubulopatia nerkowa (nabyty zespół Fanconiego), cukromocz
Nieznana:	Ostra niewydolność nerek ¹ , kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek 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.

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 produktem leczniczym EXJADE zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, niekiedy śmiertelne, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą uprzednio marskością wątroby (patrz punkt 4.4). Podobnie jak w przypadku stosowania innych środków chelatujących żelazo, u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy EXJADE niezbyt często obserwowano utratę słuchu w zakresie dźwięków o wysokiej częstotliwości oraz zmętnienie soczewki (wczesną zaćmę) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

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 produktem leczniczym EXJADE.

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono przypadki przedawkowania (stosowanie dawki od 2 do 3 razy większej od dawki przepisanej, przez kilka tygodni). W jednym przypadku przedawkowanie było przyczyną subklinicznego zapalenia wątroby, które ustąpiło bez długotrwałych konsekwencji po przerwaniu podawania leku. U pacjentów z talasemią i obciążeniem żelazem pojedyncze dawki do 80 mg/kg mc. powodowały łagodne nudności i biegunkę.

Ostre oznaki przedawkowania mogą obejmować nudności, wymioty, ból głowy i biegunkę. Przedawkowanie można leczyć poprzez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka oraz stosując leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek chelatujący 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.

Rezultat działania farmakodynamicznego

W badaniu metabolicznym równowagi żelaza z udziałem pacjentów z talasemią i obciążeniem żelazem produkt leczniczy EXJADE podawany w dawkach dobowych 10, 20 i 40 mg/kg mc. 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

Produkt leczniczy EXJADE 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, zespół Diamonda-Blackfana, niedokrwistość aplastyczna i inne bardzo rzadkie niedokrwistości).

Leczenie dobowymi dawkami 20 i 30 mg/kg mc. 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). Produkt leczniczy EXJADE wywołał podobne reakcje u pacjentów z obciążeniem żelazem z innymi postaciami niedokrwistości. Dawki dobowe 10 mg/kg mc. 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 produktem leczniczym EXJADE w dawce 10-30 mg/kg mc. na dobę 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) produktu leczniczego EXJADE 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 produktem leczniczym EXJADE (20 i 30 mg/kg mc.) lub deferoksamina (35 do ≥ 50 mg/kg mc.) uzyskano kryteria równoważności. Jednak u pacjentów ze

stężeniem żelaza w wątrobie <7 mg Fe/g suchej masy leczonych produktem leczniczym EXJADE (5 i 10 mg/kg mc.) lub deferoksamina (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 deferoksamina 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 produkt leczniczy EXJADE.

Badania przedkliniczne i kliniczne wykazały, że produkt leczniczy EXJADE mógł być równie skuteczny jak deferoksamina, gdy stosowano dawki w stosunku 2 : 1 (tzn. gdy dawka produktu leczniczego EXJADE 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, produkt leczniczy EXJADE 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym deferazyroks 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 z produktu leczniczego EXJADE w postaci tabletek stanowi około 70% biodostępności z dożylniej 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.

Biotransformacja

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.

Wydalanie

Deferazyroks i jego metabolity są wydalone głównie z kałem (84% dawki). Wydalenie 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 wydalanii deferazyroksu z żółcią uczestniczą białka transportujące MRP2 i MXR (BCRP) (ang. breast cancer resistance protein - białko oporności raka piersi).

Liniowość / nie-liniowość

W stanie stacjonarnym wartości $C_{\max}$ i AUC_{0-24h} 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 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 przedkliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania żadnego szczególnego zagrożenia dla pacjentów z obciążeniem żelazem. 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) lub dodatnie (badanie V79). 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 $\pm$ 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
Stearynian 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.

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.08.2006

Data przedłużenia pozwolenia: 28.08.2011

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

12/2011

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EXJADE 500 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 500 mg deferazyroksu.

Substancje pomocnicze:

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

Białawe, okrągłe, płaskie tabletki o ściętych brzegach, z oznakowaniem (NVR po jednej stronie i J 500 po drugiej stronie tabletki).

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 pacjentów 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 pacjentów 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 pacjentów z innymi rodzajami niedokrwistości w wieku 2 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 spowodowanego transfuzjami krwi.

Dawkowanie

Zaleca się, aby leczenie rozpoczynać po przetoczeniu około 20 jednostek (około 100 ml/kg mc.) koncentratu krwinek czerwonych 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.

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego EXJADE 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 deferoksamina, można rozważyć podanie produktu leczniczego EXJADE w dawce początkowej odpowiadającej połowie dawki deferoksaminy (np. u pacjenta otrzymującego deferoksamina w dawce 40 mg/kg mc. na dobę przez 5 dni w tygodniu - lub dawkę równoważną - można zmienić dawkę początkową produktu leczniczego EXJADE 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).

Dawka podtrzymująca

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 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. Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszy się do wartości utrzymujących się poniżej 500 µg/l, należy rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.4).

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

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w wieku 2 do 17 lat są takie same jak dla pacjentów dorosłych. Obliczając dawkę leku należy uwzględnić zmiany masy ciała dzieci w czasie.

U dzieci w wieku między 2 a 5 lat, 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.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego EXJADE u dzieci w wieku od urodzenia do 23 miesięcy. Brak dostępnych danych.

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.

Produkt leczniczy EXJADE 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 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.

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:

Produkt leczniczy EXJADE 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. Podczas porejestracyjnego stosowania produktu leczniczego EXJADE 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 produktu leczniczego EXJADE 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 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 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 co tydzień w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu lub modyfikacji leczenia produktem leczniczym EXJADE, 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.

U pacjentów dorosłych dawkę dobową można zmniejszyć o 10 mg/kg mc., jeśli podczas dwóch kolejnych wizyt wystąpi zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o $>33\%$ powyżej wartości średnich oznaczeń sprzed leczenia i klirens kreatyniny zmniejszy się poniżej dolnej granicy normy (<90 ml/min), i nie można przypisać tego innym przyczynom (patrz punkt 4.2). U dzieci dawkę można zmniejszyć o 10 mg/kg mc., jeśli klirens kreatyniny zmniejszy się poniżej dolnej granicy normy (<90 ml/min) i (lub) stężenie kreatyniny w surowicy podczas dwóch kolejnych wizyt zwiększy się do wartości powyżej górnej granicy normy odpowiedniej dla wieku pacjenta.

Należy przerwać leczenie u dorosłych pacjentów i dzieci, jeśli po zmniejszeniu dawki wystąpi zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy $>33\%$ powyżej wartości oznaczonych przed leczeniem i (lub) klirens kreatyniny zmniejszy się poniżej dolnej granicy normy. Leczenie można wznowić w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej.

Występowanie tubulopatii nerkowej zgłaszano głównie u dzieci i młodzieży z beta-talasemią leczonych produktem leczniczym EXJADE. Badania w kierunku proteinurii należy wykonywać co miesiąc. W razie potrzeby można również kontrolować dodatkowe wskaźniki czynności kanalików nerkowych (np. cukromocz u pacjentów bez cukrzycy i małe stężenie w surowicy potasu, fosforanu, magnezu czy moczanu, fosfaturię, aminoacydurię). Można rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia w przypadku nieprawidłowych wartości wskaźników czynności kanalików i (lub) w razie wystąpienia wskazań klinicznych.

Jeśli pomimo zmniejszenia dawki i przerwy w podawaniu leku, stężenie kreatyniny w surowicy pozostaje znacząco zwiększone i utrzymują się nieprawidłowe wartości innych wskaźników czynności nerek (np. proteinuria, Zespół Fanconiego), pacjenta należy skierować do specjalisty nefrologa i można rozważyć dalsze badanie specjalistyczne (takie jak biopsja nerki).

Czynność wątroby:

U pacjentów leczonych produktem leczniczym EXJADE obserwowano zwiększenie wartości oznaczeń w testach czynnościowych wątroby. W okresie po wprowadzeniu produktu na rynek, u pacjentów leczonych produktem leczniczym EXJADE zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, niekiedy śmiertelne. Większość zgłoszeń przypadków niewydolności wątroby dotyczyła pacjentów z poważnymi chorobami, w tym z istniejącą uprzednio marskością wątroby. Jednak rola produktu leczniczego EXJADE 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).

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).

Przewód pokarmowy

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy EXJADE, 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). Zgłaszano 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 bifosfoniony, 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.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy EXJADE 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.

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 produktem leczniczym EXJADE zgłaszano przypadki leukopenii, małopłytkowości lub pancytopenii, lub zaostrzenie istniejących cytopenii. 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 (patrz punkt 4.2). Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy ulegnie stałemu zmniejszaniu poniżej 500 µg/l, 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. Wyniki te należy również odnotowywać w książeczce pacjenta.

W badaniu klinicznym u dzieci leczonych produktem leczniczym EXJADE przez okres do 5 lat, nie obserwowano zmian w zakresie wzrostu i rozwoju seksualnego dzieci leczonych produktem leczniczym EXJADE. Jednak, w ramach ogólnych środków ostrożności dotyczących leczenia dzieci z potransfuzyjnym obciążeniem żelazem, należy regularnie (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.

Każda tabletką zawiera 544 mg laktozy. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp), zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub ciężkim niedoborem laktazy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego EXJADE 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).

Jednoczesne podanie produktu leczniczego EXJADE 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 bifosfoniany może zwiększać ryzyko toksycznego działania na przewód pokarmowy (patrz punkt 4.4). Jednoczesne podawanie produktu leczniczego EXJADE z lekami przeciwzakrzepowymi może też zwiększać ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Podczas stosowania deferazyroksu jednocześnie z tymi substancjami wymagana jest ścisła obserwacja kliniczna.

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

Metabolizm deferazyroksu zależy od enzymów UGT. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie produktu leczniczego EXJADE (w dawce pojedynczej 30 mg/kg mc.) i silnie działającego induktora UGT, ryfampicyny, (w dawce wielokrotnej 600 mg/dobę) spowodowało zmniejszenie ekspozycji na deferazyroks 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 deferazyroks (patrz punkt 5.2).

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie produktu leczniczego EXJADE 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 deferazyroksiem i substancjami metabolizowanymi przez CYP3A4 (np. cyklosporyną, symwastatyną, hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi, beprydylem, ergotaminą).

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie deferazyroksu, który jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C8 (30 mg/kg mc. na dobę), z repaglinidem, substratem CYP2C8, podanym 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 deferazyroksu 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 deferazyroksiem a innymi substratami CYP2C8 takimi, jak paklitaksel.

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie produktu leczniczego EXJADE, który jest inhibitorem CYP1A2 (w wielokrotnej dawce 30 mg/kg mc. na dobę) 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 produktu leczniczego EXJADE z teofiliną nie jest zalecane. Jeśli EXJADE i teofilina są podawane jednocześnie, należy monitorować stężenie teofiliny i rozważyć zmniejszenie dawki teofiliny. Nie można wykluczyć występowania interakcji pomiędzy produktem leczniczym EXJADE a innymi substratami CYP1A2. Dla substancji, które w przeważającej części są metabolizowane przez CYP1A2 i mają wąski indeks terapeutyczny (np. kłozapina, tyzanidyna) stosuje się te same zalecenia, jak dla teofiliny.

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

Nie przeprowadzono formalnych badań nad jednoczesnym zastosowaniem produktu leczniczego EXJADE z witaminą C. Podawanie dawek witaminy C do 200 mg na dobę nie powodowało działań niepożądanych.

U zdrowych dorosłych ochotników nie obserwowano interakcji pomiędzy produktem leczniczym EXJADE a digoksyną.

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.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego EXJADE na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjenci, u których wystąpią niezbyt częste działania niepożądane takie, jak zawroty głowy powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas przewlekłego leczenia produktem leczniczym EXJADE u dorosłych i dzieci należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe u około 26% pacjentów (głównie nudności, wymioty, biegunka lub ból brzucha) oraz wysypka skórna u około 7% pacjentów. 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 36% pacjentów stężenie kreatyniny w surowicy zwiększyło się o >33% w co najmniej dwóch kolejnych oznaczeniach, czasami przekraczając górną granicę normy, i było zależne od dawki. U około dwóch trzecich z tych pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy >33% względem wartości wyjściowych, zwiększenie stężenia zmniejszyło się do wartości mniejszej niż 33%, bez dostosowywania dawki. Pozostała jedna trzecia pacjentów nie zawsze reagowała na zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. W niektórych przypadkach po zmniejszeniu dawki obserwowano jedynie stabilizację stężenia kreatyniny w surowicy (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 1

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana:	Pancytopenia ¹ , małopłytkowość ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana:	Reakcje nadwrażliwości (w tym anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy) ¹
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często:	Niepokój, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Ból głowy
Niezbyt często:	Zawroty głowy
Zaburzenia oka	

Niezbyt często:	Wczesna zaćma, zwyrodnienie plamki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często:	Utrata słuchu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często:	Ból gardła i 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
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
Niezbyt często:	Zapalenie wątroby, kamica żółciowa
Nieznana:	Niewydolność wątroby ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Wysypka, świąd
Niezbyt często:	Zaburzenia pigmentacji
Nieznana:	Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń ¹ , pokrzywka ¹ , rumień wielopostaciowy ¹ , łysienie ¹
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często:	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Często:	Białkomocz
Niezbyt często:	Tubulopatia nerkowa (nabyty zespół Fanconiego), cukromocz
Nieznana:	Ostra niewydolność nerek ¹ , kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek 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.

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 produktem leczniczym EXJADE zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, niekiedy śmiertelne, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą uprzednio marskością wątroby (patrz punkt 4.4). Podobnie jak w przypadku stosowania innych środków chelatujących żelazo, u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy EXJADE niezbyt często obserwowano utratę słuchu w zakresie dźwięków o wysokiej częstotliwości oraz zmętnienie soczewki (wczesną zaćmę) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

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 produktem leczniczym EXJADE.

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono przypadki przedawkowania (stosowanie dawki od 2 do 3 razy większej od dawki przepisanej, przez kilka tygodni). W jednym przypadku przedawkowanie było przyczyną subklinicznego zapalenia wątroby, które ustąpiło bez długotrwałych konsekwencji po przerwaniu podawania leku. U pacjentów z talasemią i obciążeniem żelazem pojedyncze dawki do 80 mg/kg mc. powodowały łagodne nudności i biegunkę.

Ostre oznaki przedawkowania mogą obejmować nudności, wymioty, ból głowy i biegunkę. Przedawkowanie można leczyć poprzez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka oraz stosując leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek chelatujący 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.

Rezultat działania farmakodynamicznego

W badaniu metabolicznym równowagi żelaza z udziałem pacjentów z talasemią i obciążeniem żelazem produkt leczniczy EXJADE podawany w dawkach dobowych 10, 20 i 40 mg/kg mc. 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

Produkt leczniczy EXJADE 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, zespół Diamonda-Blackfana, niedokrwistość aplastyczna i inne bardzo rzadkie niedokrwistości).

Leczenie dobowymi dawkami 20 i 30 mg/kg mc. 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). Produkt leczniczy EXJADE wywołał podobne reakcje u pacjentów z obciążeniem żelazem z innymi postaciami niedokrwistości. Dawki dobowe 10 mg/kg mc. 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 produktem leczniczym EXJADE w dawce 10-30 mg/kg mc. na dobę 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) produktu leczniczego EXJADE 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 produktem leczniczym EXJADE (20 i 30 mg/kg mc.) lub deferoksamina (35 do ≥ 50 mg/kg mc.) uzyskano kryteria równoważności. Jednak u pacjentów ze

stężeniem żelaza w wątrobie <7 mg Fe/g suchej masy leczonych produktem leczniczym EXJADE (5 i 10 mg/kg mc.) lub deferoksamina (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 deferoksamina 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 produkt leczniczy EXJADE.

Badania przedkliniczne i kliniczne wykazały, że produkt leczniczy EXJADE mógł być równie skuteczny jak deferoksamina, gdy stosowano dawki w stosunku 2 : 1 (tzn. gdy dawka produktu leczniczego EXJADE 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, produkt leczniczy EXJADE 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym deferazyroks 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 z produktu leczniczego EXJADE w postaci tabletek stanowi około 70% biodostępności z dożylniej 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.

Biotransformacja

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.

Wydalanie

Deferazyroks i jego metabolity są wydalone głównie z kałem (84% dawki). Wydalenie 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 wydalanii deferazyroksu z żółcią uczestniczą białka transportujące MRP2 i MXR (BCRP) (ang. breast cancer resistance protein - białko oporności raka piersi).

Liniowość / nie-liniowość

W stanie stacjonarnym wartości $C_{\max}$ i AUC_{0-24h} 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 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 przedkliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania żadnego szczególnego zagrożenia dla pacjentów z obciążeniem żelazem. 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) lub dodatnie (badanie V79). 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 $\pm$ 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
Stearynian 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.

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.08.2006

Data przedłużenia pozwolenia: 28.08.2011

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

12/2011

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>