

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

## 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EXJADE (ЕКСДЖЕЙД) 125 mg диспергиращи се таблетки.

EXJADE 250 mg диспергиращи се таблетки.

EXJADE 500 mg диспергиращи се таблетки.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 1-14740-2 06-11-06

705/17.10.06

## 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 125 mg от лекарственото вещество deferasirox.

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 250 mg от лекарственото вещество deferasirox.

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 500 mg от лекарственото вещество deferasirox.

За помощните вещества, вж. 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергиращи се таблетки.

Белезникави, кръгли, плоски необвити таблетки със скосени ръбове и надписи (NVR на лицевата страна и J 125 на обратната страна).

Белезникави, кръгли, плоски необвити таблетки със скосени ръбове и надписи (NVR на лицевата страна и J 250 на обратната страна).

Белезникави, кръгли, плоски необвити таблетки със скосени ръбове и надписи (NVR на лицевата страна и J 500 на обратната страна).

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Показания

EXJADE е показан за лечение на хронично натрупване на желязо, дължащо се на кръвопреливане (трансфузионна хемосидероза) при възрастни и деца (над 2 години).

### 4.2 Дозировка и начин на употреба

Лечението с EXJADE трябва да се назначи и проведе от лекар специалист в лечението на хронично натрупване на желязо, дължащо се на кръвопреливане. Препоръчва се след кръвопреливането, лечението с EXJADE да започне с приблизително 20 единици еритроцитна маса (еквивалент на 100 mL/kg) или, когато има обективни данни от клиничното мониториране, сочещи наличие на хронично натрупване на желязо (например серумен феритин >1000 µg/l). Дозите (в mg/kg) трябва да се изчисляват и закръглят към най-близката цяла таблетка. EXJADE диспергиращи се таблетки предлага в три концентрации (125 mg, 250 mg и 500 mg).



### Начална доза

Началната доза се определя съобразно честотата на кръвопреливането.

Препоръчаната начална доза EXJADE при пациентите, на които се прилага кръвопреливане, е 20 mg/kg телесна маса (около 2 до 4 единици месечно [или 7 до 14 mL/kg/месец] еритроцитна маса)

При пациенти, на които се извършва кръвопреливане по-често, може да се има предвид начална дневна доза от 30 mg/kg.

При пациенти, на които се извършва кръвопреливане по-рядко или при пациенти на обменна трансфузия може да се има предвид начална дневна доза от 10 mg/kg.

### Поддържаща доза

Препоръчва се мониториране на серумния феритин всеки месец и при необходимост коригиране на дозата EXJADE на всеки 3 до 6 месеца, съобразно стойностите на серумния феритин. Корекция на дозата може да се извърши стъпаловидно с по 5 до 10 mg/kg и да бъде съобразена с индивидуалния отговор на пациента и терапевтичните цели (поддържане или редукция на натоварването с желязо). Дози над 30 mg/kg не се препоръчват, тъй като опитът с по-високи дози е много ограничен. Ако серумният феритин се показва постоянно понижение под 500 mg/l, трябва да се обсъди прекъсване на лечението (вж. 4.4).

### Подготовка

EXJADE трябва да се приема веднъж дневно на празен стомах, най-малко 30 минути преди хранене, за препоръчване по едно и също време на деня. Таблетките се диспергират чрез разбъркване в чаша вода или портокалов сок (100 до 200 mL) до получаване на фина суспензия. След изпиване на суспензията, ако има утайка, тя може отново да се диспергира в малко количество вода или портокалов сок и да се изпие. Таблетките не трябва да се дъвчат или да се поглъщат цели (вж. 6.2).

### ***Пациенти в напреднала възраст (≥ 65 години)***

Препоръките за дозировката при пациенти в напреднала възраст са същите, като описаните по-горе.

### ***Деца (от 2 до 17 години)***

Препоръките за дозировката при деца са същите, както при възрастни. При изчисляване на дозите трябва да се вземат под внимание промените в телесната маса при децата във времето.

### ***Пациенти с увредена бъбречна функция***

EXJADE не е проучен при пациенти с увредена бъбречна функция. Лечението с EXJADE трябва да се прилага внимателно при пациенти с нива на креатинина, превишаващи горната граница на нормата за съответната възраст. Препоръките за началната дозировка при пациенти с увредена бъбречна функция са същите, като описаните по-горе. При всички пациенти серумният креатинин трябва да се мониторира всеки месец и при необходимост дневната доза може да се намали с 10 mg/kg (вж. 4.4).

### ***Пациенти с чернодробно увреждане***

EXJADE не е проучен при пациенти с увредена чернодробна функция и трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти. Препоръките за началната дозировка при пациенти с увредена чернодробна функция са същите, като описаните по-горе. При всички пациенти чернодробната функция трябва да се мониторира ежемесечно (вж. 4.4).



### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества.

### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

EXJADE не е проучен при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция и трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти. Лечението с EXJADE трябва да се инициира само при пациенти със серумен креатинин в рамките на нормата за съответната възраст и с изходни нива на чернодробните трансаминазы до 5 пъти горната граница на нормата. Фармакокинетиката на deferasirox не се влияе от нивата на трансаминазите. Deferasirox се екскретира през бъбреците в минимални количества (8% от дозата). Елиминира се главно чрез глюкурониране и се метаболизира в минимална степен (около 8%) от оксидативни ензими от системата цитохром P450 (вж. 5.2).

Препоръчва се двукратна оценка на серумния креатинин преди инициране на лечението и мониторирането му всеки месец след това. При някои пациенти, лекувани с EXJADE, са забелязани непрогресивни повишения на серумния креатинин, обикновено в рамките на нормалния диапазон (вж. 4.8). При възрастни пациенти дневната доза EXJADE трябва да се редуцира с 10 mg/kg, в случай че при две последователни визити се установи непрогресивно повишение на серумния креатинин с >50% над средните стойности, измерени преди лечението и то не може да се отдаде на други причини (вж. 4.2) При децата дозата може да се редуцира с 10 mg/kg, в случай че при две последователни визити нивата на серумния креатинин са повишени над горната граница на нормата за съответната възраст. Ако е налице прогресивно повишение на серумния креатинин над горната граница на нормата, лечението с EXJADE трябва да се преустанови. Лечението с EXJADE може да се възобнови в зависимост от индивидуалните клинични обстоятелства.

Препоръчва се ежемесечно мониториране на чернодробната функция. При персистиращо и прогресивно повишение на серумните нива на трансаминазите, което не се отдава на други причини, лечението с EXJADE трябва да се преустанови. След изясняване причината за абнормните чернодробни показатели или след възстановяване на нормалните нива, лечението с EXJADE може внимателно да се възобнови при по-ниска дозировка и да се обсъди постепенно увеличение.

Възможно е по време на лечението с EXJADE да се появят кожни обриви. При леки до умерено тежки обриви лечението с EXJADE може да продължи без корекция на дозата, тъй като често пъти обривът отзвучава спонтанно. При по-тежък обрив, когато може да се наложи преустановяване на лечението с EXJADE, след отзвучаване на обрива то може да се възобнови с по-малка доза, която постепенно да се увеличи. При тежки случаи възобновяването на лечението може да става в комбинация с кратки периоди на приложение на перорални кортикостероиди.

При лечение с EXJADE има съобщения за слухови (влошен слух) и очни (непрозрачност на лещата) нарушения (вж. 4.8). Препоръчва се провеждане на изследвания на слуха и зрението (вкл. фундоскопия) преди започване на лечение с EXJADE и на редовни интервали след това (на всеки 12 месеца). При констатиране на нарушения да се има предвид намаление на дозата или преустановяване на лечението.

Препоръчва се ежемесечно измерване на серумния феритин с цел оценка на отговорността на пациента към лечението (вж. 4.2). Ако серумният феритин се понижи под 500 µg/l, трябва да се обсъди преустановяване на лечението.



EXJADE не се асоциира със забавяне на растежа при деца. Все пак, като обща предпазна мярка трябва редовно да се мониторира телесното тегло и ръста на децата (на всеки 12 месеца).

EXJADE не трябва да се комбинира с други желязо-хелиращи агенти, тъй като безопасността на такава комбинация не е установена.

Таблетките съдържат лактоза (1,1 mg лактоза на всеки 1 mg deferasirox). Този лекарствен продукт не се препоръчва при пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, тежък лактазен дефицит и глюкозо-галактозна малабсорбция.

#### **4.5 Лекарствени и други взаимодействия**

Едновременното приложение на EXJADE и съдържащи алуминий антиацидни продукти не е проучено подробно. Макар че deferasirox притежава по-нисък афинитет за алуминия в сравнение с желязото, EXJADE таблетки не трябва да се приема едновременно с алуминий-съдържащи антиацидни продукти.

При прием с храна бионаличността на deferasirox се понижава в различна степен. Поради това, EXJADE трябва да се приема на празен стомах, най-малко 30 минути преди хранене, за предпочитане по едно и също време на деня (вж. 4.2).

Разтварянето на EXJADE таблетки в портокалов сок не се отразява на бионаличността. Не се препоръчва разтваряне на EXJADE таблетки в ябълков сок, тъй като бионаличността намалява.

Не са наблюдавани взаимодействия между EXJADE и дигоксин при здрави доброволци.

Съпътстващото приложение на EXJADE и витамин С не е било проучвано основно. Дози витамин С до 200 mg дневно не се свързват с нежелани реакции.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма клинични данни за експозицията на deferasirox по време на бременността. Проучвания при животни сочат известна репродуктивна токсичност при токсични за майката дози (вж. 5.3). Потенциалният риск за човека не е известен.

Като предпазна мярка се препоръчва EXJADE да не се приема по време на бременност.

##### Кърмене

В проучвания при животни е установено, че deferasirox се екскретира в кърмата бързо и в голяма степен. Не е регистриран ефект върху поколението. Не е известно дали deferasirox се екскретира в кърмата при човека. Не се препоръчва кърмене по време на лечение с EXJADE.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания на ефектите на EXJADE върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, при които се проявява нечестата нежелана реакция замаяност, трябва да внимават при шофиране или работа с машини (вж. 4.8).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Най-честите реакции, съобщавани при продължително лечение с EXJADE при възрастни и деца, включват гастроинтестинални нарушения при 26% от пациентите (главно гадене, повръщане, диария или коремна болка) и кожен обрив при около 7% от пациентите. Тези реакции са дозозависими, предимно леки до умерено тежки, в общия случай преходни и повечето отзвучават, дори при продължаване на лечението. Леки, непрогресивни повишения на серумния креатинин, предимно в рамките на нормата, настъпват при 34% от пациентите. Те са дозозависими, често отзвучават спонтанно и в някои случаи може да претърпят обратно развитие с намаляване на дозата (вж. 4.4).

Повишения на чернодробните трансаминази са докладвани при около 2% от пациентите. Те не зависят от дозата и повечето от тези пациенти са имали повишени нива преди приема на EXJADE. Повишенията на трансаминазите, надвишаващи десет пъти горна граница на нормата, които предполагат хепатит, са нечести (0,3%). Както и при останалите желязо-хрлиращи агенти, високата честота на загуба на слуха или непрозрачност на лещата (ранна катаракта) при пациентите, лекувани с EXJADE, се наблюдават нечесто (вж. 4.4).

Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции са класифицирани в следните категории: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/10$ ,  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ). Във всяка от тези групи нежеланите реакции са подредени по низходяща степен на сериозност.

#### Таблица 1

##### **Психиатрични нарушения**

Нечести: Тревожност, нарушения на съня.

##### **Нарушения на нервната система**

Чести: Главоболие.

Нечести: Замаяност.

##### **Нарушения на очите**

Нечести: Ранна катаракта, макулопатия.

##### **Нарушения на слуха и лабиринта**

Нечести: Загуба на слуха.

##### **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения**

Нечести: Фаринго-ларингеална болка.

##### **Гастроинтестинални нарушения**

Чести: Диария, запек, повръщане, гадене, коремна болка, подуване на корема, диспепсия.

Нечести: Гастрит.

##### **Хепатобилиарни нарушения**

Чести: Повишение на трансаминазите.

Нечести: Хепатит, холелитиаза.

##### **Кожа и подкожна тъкан**

Чести: Обрив, пруритус.

Нечести: Нарушение в пигментацията.



## Бъбречни и урологични нарушения

Много чести: Повишен кръвен креатинин.

Чести: Протеинурия:

## Общи нарушения и състояния в мястото на прилагане

Нечести: Пирексия, едем, отпадналост.

## 4.9 Предозиране

Не са докладвани случаи на предозиране. Еднократни дози от 80 mg/kg при пациенти с хронично натрупване на желязо и таласемия са поносими, наблюдавани са само леко гадене и диария. Единични дози до 40 mg/kg се понасят добре при нормални индивиди.

Острите симптоми на предозиране може да включват гадене, повръщане, главоболие и диария. В случаи на предозиране може да се предизвика повръщане, да се приложи стомашен лаваж или симптоматично лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: желязо-хелиращ агент. АТС код: все още няма.

Deferasirox е перорално активен хелиращ агент с висока селективност към желязо (III). Той представлява лиганд с три места за свързване, който се свързва с желязото с висок афинитет при съотношение 2:1. Deferasirox увеличава екскрецията на желязо, главно във фецеса. Deferasirox притежава нисък афинитет към цинка и медта и не предизвиква постоянно ниски серумни нива на тези метали.

В едно метаболитно проучване на баланса на желязото при пациенти с таласемия, с хронично натрупване на желязо, EXJADE в дневни дози от 10, 20 и 40 mg/kg индуцира средна нетна екскреция от съответно 0,119, 0,329 и 0,445 mg Fe/kg телесно тегло дневно.

EXJADE е проучен при възрастни и деца (над 2 години) с хронично натрупване на желязо, дължащо се на кръвопреливане. Подлежащите състояния, изискващи кръвопреливане, включват бета-таласемия, сърповидноклетъчна анемия и други вродени и придобити анемии (миелодиспластични синдроми, синдром на Diamond-Blackfan, апластична анемия и други много редки анемии).

Ежедневното лечение с EXJADE в дози от 20 и 30 mg/kg в продължение на една година при възрастни и деца с бета-таласемия, на които често се извършва кръвопреливане, води до редукция на общото количество желязо в организма; чернодробните концентрации на желязото спадат средно с около -0,4 и -8,9 mg Fe/g черен дроб (биопсично сухо тегло), а серумният феритин спада средно с около -36 и -926 µg/l. При тези дози съотношенията екскретирано желязо към прието желязо бяха съответно 1,02 (което показва нетния баланс на желязото) и 1,67 (което показва нетно елиминиране на желязото). EXJADE индуцира сходни отговори при пациенти с хронично натрупване на желязо и с други анемии. Дневни дози от 10 mg/kg за една година поддържат нивата на чернодробното желязо и серумния феритин и индуцират нетен баланс и елиминиране на желязото при пациенти с нечето обменно кръвопреливане. Серумният феритин, оценен чрез ежемесечно мониториране, отразява промените в концентрациите на чернодробното желязо, което сочи, че тенденциите на серумния феритин може да се използват за следене за отговора към лечението.



## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Резорбция

След перорален прием deferasirox се резорбира със средно време за достигане на максимални плазмени концентрации ( $t_{max}$ ) около 1,5 до 4 часа. Абсолютната бионаличност (AUC) на deferasirox след прием на EXJADE таблетки е около 70% от интравенозната доза. Общата експозиция (AUC) почти се удвоява при успореден прием с богата на мазнини закуска (съдържание на мазнини >50% от калориите) и с около 50% при успореден прием със стандартна закуска. Бионаличността (AUC) на deferasirox се повишава умерено (прибл. 13-25%) при прием 30 минути преди консумация на нормални храни или храни с голямо съдържание на мазнини.

### Разпределение

Свързването на deferasirox с плазмените протеини е високо (99%), почти изключително със серумния албумин, и има малък обем на разпределение от приблизително 14 литра при възрастни.

### Биотрансформация

Глюкуронирането е основния метаболитен път на deferasirox с последваща екскреция през жлъчката. Възможно е да възникне деконюгиране на глюкуронидите в червата и последващата реабсорбция (ентерохепатален цикъл). Deferasirox се глюкуронира главно от UGT1A1 и до по-малка степен от UGT1A3. Катализираният от CYP450 (оксидативен) метаболизъм на deferasirox при човека изглежда минимален (около 8%). Няма обективни данни за индуциране или инхибиране на ензимите при терапевтични дози. *In vitro* не се наблюдава инхибиране на метаболизма на deferasirox от хидроксиурея.

### Елиминиране

Deferasirox и неговите метаболити се екскретират главно във фецеса (84% от дозата). Бъбречната екскреция на deferasirox и неговите метаболити е минимална (около 8% от дозата). Средното време на полуелиминиране ( $t_{1/2}$ ) варира от 8 до 16 часа.

### Линейност/нелинейност

$C_{max}$  и  $AUC_{0-24h}$  на deferasirox се повишават приблизително линейно при дози под равновесните (steady-state) концентрации. При прием на многократни дози експозицията се увеличаваше с фактор на кумулиране 1,3 до 2,3.

### Характеристики при специални групи пациенти

#### Педиатрични пациенти

Общата експозиция на deferasirox при подрастващи (12 до < 17 години) и деца (2 до < 12 години) след прием на еднократна или многократни дози е по-ниска от тези при възрастни. При децата под 6-годишна възраст експозицията е около 50% по-ниска в сравнение с тази при възрастни. Тъй като дозировката се коригира индивидуално съобразно отговора, не се очаква това да има клинични последствия.

#### Пол

При жените привидният клирънс на deferasirox е умерено по-малък (своя пол 5%) в сравнение с този при мъжете. Дозировката се коригира индивидуално съобразно отговора и не се очаква това да има клинични последствия.

#### Пациенти в напреднала възраст

Фармакокинетиката на deferasirox при пациенти в напреднала възраст (над 65 години) не е проучена.



### *Пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция*

Фармакокинетиката на deferasirox при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция не е проучена. Фармакокинетиката на deferasirox не се влияе от нивата на чернодробните трансминази до 5 пъти горната граница на нормата.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни, основани на конвенционални проучвания на фармакологичната безопасност, токсичността на многократни дози, генотоксичността или канцерогенния потенциал не разкриват специфични рискове за пациентите с хронично натрупване на желязо. Главните находки са бъбречна токсичност и помътняване на лещата (катаракта). Подобни находки са наблюдавани при новородени и млади животни. Счита се, че бъбречната токсичност се дължи главно на отнемане на желязото при животни, които преди това не са имали натрупване на желязо.

Потенциалът за репродуктивна токсичност е проучен при плъхове и зайци. Deferasirox не показва тератогенен потенциал, но води до повишена честота на скелетните вариации и мъртвородени плъхове при тежки токсични дози за майките с хронично натрупване на желязо. Deferasirox няма други ефекти върху фертилитета или размножението.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Lactose monohydrate, crospovidone, microcrystalline cellulose, povidone, sodium lauryl sulphate, silicon dioxide, magnesium stearate.

### **6.2 Физико-химични несъвместимости**

Не се препоръчва диспергиране в газирани напитки, поради образуване на пяна, както и в мляко, поради бавното разтваряне.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка с цел предпазване от влага.

### **6.5 Данни за опаковката**

PVC (от външната страна)/PE/PVDC (от вътрешната страна) с алуминиева подложка.

Всяка опаковка съдържа 28 или 84 диспергиращи се таблетки.

### **6.6 Препоръки при употреба**

Няма специални изисквания.





**7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Pharma Services Inc.  
Lichtstrasse 35, CH-4056  
Basel, Switzerland

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ**

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**10. ДАТА НА ЧАСТИЧНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА: 26.04.2005**

