

EXJADE 500 mg დისპერგირებული ტაბლეტები
ნოვარტის შვეიცარია

მოკლე ინფორმაცია პროდუქტის შესახებ

▼ პრეპარატი ექვემდებარება დამატებით მონიტორინგს. მოსალოდნელია, რომ ჯანდაცვის პროფესიონალებმა შეატყობინონ საეჭვო გვერდითი რეაქციების შესახებ TÜFAM-ს (თურქეთის ფარმაკოვიგილანციის ცენტრს). იხილეთ ნაწილი 4.8 - **როგორ ხდება გვერდითი რეაქციების მოხსენება?**

1. სამკურნალო საშუალების დასახელება

EXJADE 500 mg (წყალში ხსნადი) დისპერგირებული ტაბლეტები

2. ხარისხობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ნივთიერება: *დეფერასიროქსი 500 მგ*

დამხმარე ნივთიერებები: ლაქტოზას მონოჰიდრატი 543,6 მგ (მიღებული მსხვილფეხა რქოსანი პირუტყვის რძისგან)
დამხმარე ნივთიერებებისთვის იხილეთ 6.1.

3. ფარმაკოლოგიური ფორმა

წყალში ხსნადი დისპერგირებული ტაბლეტები.
ეს არის მოთეთრო ფერის, მრგვალი, ბრტყელი, წყალში ხსნადი დისპერგირებული ტაბლეტები, მოჭრილი კიდეებით, ერთ მხარეს წარწერით "J 500" და "NVR" მეორე მხარეს.

4. კლინიკური მახასიათებლები

4.1. თერაპიული ჩვენებები

EXJADE გამოიყენება სისხლის გადასხმით გამოწვეული (ტრანსფუზიური ჰემოსიდეროზი) რკინით ქრონიკული გადატვირთვის სამკურნალოდ მოზრდილებში და 2 წელზე უფროსი ასაკის ბავშვებში.
EXJADE ასევე ნაჩვენებია რკინით ქრონიკული გადატვირთვის სამკურნალოდ *(ღვიძლში რკინის კონცენტრაცია ≥ 5 მგ/გ მშრალი წონა (ka) ან შრატის ფერიტინი > 800 მკგ/ლ)* 10 წელზე უფროსი ასაკის პაციენტებში თალასემიის სიმპტომებით რომელიც არ არის დაკავშირებული ტრანსფუზიასთან (შუალედური ალფა თალასემია, შუალედური ბეტა თალასემია, თანმხლები თალასემიები მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის კლინიკური გამოვლინებით). მკურნალობა წყდება, მაშინ როდესაც ღვიძლში რკინის კონცენტრაცია მშრალ წონაზე არის

<3მგ/გ ან შრატში ფერიტინი <300მკგ/ლ.

4.2. დოზირება და მიღების წესი
დოზირება/შეყვანის სიხშირე და ხანგრძლივობა
რკინის ქრონიკული გადატვირთვა ტრანსფუზიის შედეგად:
EXJADE თერაპიის დაწყება რეკომენდირებულია დაახლოებით 20 ერთეული (დაახლოებით 100 მლ/კგ) წითელი უჯრედების სუსპენზიის გადასხმის შემდეგ ან როდესაც კლინიკური დაკვირვების შედეგები მიუთითებს რკინის ქრონიკულ გადატვირთვაზე (როდესაც შრატში ფერიტინის დონე >1000 მიკროგრამი/ლ). შეყვანილი დოზები (მგ/კგ) უნდა გამოითვალოს და დამრგვალდეს ტაბლეტის სრულ დოზამდე, რომელიც შეიცავს უახლოეს რაოდენობას.

რკინის ქელატაციური თერაპიის მიზანია პაციენტისთვის გადასხმის გზით მიცემული ჭარბი რკინის მოცილება და საჭიროების შემთხვევაში რკინის მიმდინარე დატვირთვის შემცირება. გადაწყვეტილება რკინის გადატვირთვის აღმოფხვრის შესახებ უნდა იქნას მიღებული ინდივიდუალურად თითოეული პაციენტისთვის, ქელატაციური თერაპიის მოსალოდნელი კლინიკური სარგებლისა და რისკების გათვალისწინებით.

ქელატაციური თერაპიის დროს განსაკუთრებული სიფრთხილეა საჭირო, რათა პაციენტისთვის გადაჭარბებული ქელატაციის რისკი მინიმუმამდე იქნას დაყვანილი (იხ. ნაწილი 4.4).

საწყისი დოზა
ტრანსფუზიით გამოწვეული ქრონიკული რკინის გადატვირთვის EXJADE-ით მკურნალობისას, რეკომენდებული საწყისი დოზა არის 20 მგ/კგ.

მოზრდილებისთვის, რომლებიც იღებენ >14 მლ/კგ (დაახლოებით >4 ერთეული) ერითროციტების სუსპენზიას თვეში და რომლებისთვის გამიზნულია ორგანიზმში რკინის დატვირთვის შემცირება, EXJADE-ის 30 მგ/კგ/დღეში შეიძლება ჩაითვალოს საწყის დოზად.

მოზრდილებოსთვის, რომლებიც იღებენ <7 მლ/კგ (დაახლოებით <2 ერთეული) ერითროციტების სუსპენზიას თვეში და რომელთა მიზანია ორგანიზმში რკინის დატვირთვის იგივე დონის შენარჩუნება, EXJADE-ს 10 მგ/კგ დღეში შეიძლება ჩაითვალოს საწყის დოზად.

პაციენტებში, რომლებიც წარმატებით მკურნალობენ დეფეროქსამინით, EXJADE-ის საწყის დოზად უნდა ჩაითვალოს დეფეროქსამინის დოზის რიცხობრივი ნახევარი (მაგალითად, პაციენტი, რომელიც იღებს დეფეროქსამინს 40 მგ/კგ/დღეში [ან ექვივალენტს] კვირაში 5 დღე, უნდა გადავიდეს EXJADE-ზე საწყისი დოზით 20 მგ/კგ/დღეში).

შემანარჩუნებელი დოზა
რეკომენდირებულია შრატში ფერიტინის დონის მონიტორინგი ყოველთვიურად და, ამ მონიტორინგის შედეგების საფუძველზე, საჭიროების შემთხვევაში EXJADE-ის დოზის კორექტირება ყოველ 3-6 თვეში. დოზის კორექტირება შეიძლება განხორციელდეს მატებით 5-10 მილიგრამი/კილოგრამი და უნდა განხორციელდეს როგორც პაციენტის თერაპიული პასუხის, ასევე თერაპიული მიზნების გათვალისწინებით (რკინის დატვირთვის შენარჩუნება ან შემცირება). პაციენტებში, რომლებიც ადეკვატურად არ კონტროლდებიან 30 მგ/კგ-ს დოზებში (მაგ. შრატში ფერიტინის დონე მუდმივად 2500 მკგ/ლ-ზე მეტი და დროთა განმავლობაში არ იკლებს), შეიძლება განიხილებოდეს 40 მგ/კგ-მდე დოზები. მონაცემები EXJADE-ის გრძელვადიანი ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შესახებ 30 მგ/კგ-ზე მეტი დოზების მიღებისას ჯერ კიდევ შეზღუდულია (დოზის გაზრდის შემდეგ, საშუალოდ, 1 წლის განმავლობაში, 264 პაციენტი იყო შესწავლილი). თუ ჰემოსიდეროზის მხოლოდ მცირე კონტროლი მიიღწევა 30 მგ/კგ-მდე დოზებით, დოზის დამატებითმა გაზრდამ (მაქსიმუმ 40 მგ/კგ-მდე) შეიძლება არ უზრუნველყოს დამაკმაყოფილებელი კონტროლი, და შეიძლება განიხილებოდეს ალტერნატიული მკურნალობის ვარიანტები. თუ დამაკმაყოფილებელი კონტროლი არ არის მიღწეული 30 მგ/კგ-ზე მეტი დოზებით, მკურნალობა არ უნდა გაგრძელდეს ამ დოზებით და შეძლებისდაგვარად უნდა განიხილებოდეს მკურნალობის

ალტერნატიული ვარიანტები. 40 მგ/კგ-ზე მეტი დოზები არ არის რეკომენდირებული შეზღუდული კლინიკური გამოცდილების გამო.

პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ 30 მგ/კგ-ზე მეტი დოზით, კონტროლის მიღწევისას (მაგ. შრატში ფერიტინის დონე მუდმივად 2500 მკგ/ლ-ზე დაბალია და დროთა განმავლობაში მცირდება) უნდა განიხილებოდეს დოზის შემცირება 5-დან 10 მგ/კგ-მდე ეტაპობრივად. პაციენტებში, რომელთა შრატში ფერიტინის დონემ მიაღწია სამიზნე მნიშვნელობას (ჩვეულებრივ 500-დან 1000 მიკროგრამ/ლ-მდე), ფერიტინის დონის სამიზნე დიაპაზონში შესანარჩუნებლად და ჭარბი ჩელაციის რისკის შესამცირებლად, გასათვალისწინებელია დოზის შემცირება 5-დან 10 მგ/კგ-მდე ეტაპობრივად. თუ შრატში ფერიტინის დონე მუდმივად 500 მიკროგრამ/ლ-ზე დაბალია, უნდა განიხილებოდეს მკურნალობის შეწყვეტა.

თალასემიის სინდრომები, რომლებიც არ უკავშირდება ტრანსფუზიას:
ქელატაციური თერაპია უნდა დაიწყოს მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ არსებობს რკინით გადატვირთვის ნიშნები *(ღვიძლში რკინის კონცენტრაცია (LIC) ≥5 მგ Fe/g ka ან შრატის ფერიტინის მნიშვნელობა >800 მიკროგრამი/ლ).* LIC არის უპირატესი მეთოდი რკინის გადატვირთვის დასადგენად (უნდა იქნას გამოყენებული იქ, სადაც განსაზღვრის ეს მეთოდი გამოიყენება). ქელატაციური თერაპიის დროს განსაკუთრებული სიფრთხილეა საჭირო, რათა პაციენტებში ზედმეტად ჩელაციის რისკი LIC შეფასების გარეშე, მინიმუმამდე იქნას დაყვანილი (იხილეთ ნაწილი 4.4).

საწყისი დოზა:
თალასემიის არატრანსფუზიასთან დაკავშირებული სინდრომების მკურნალობისას, EXJADE-სთვის რეკომენდებული საწყისი დღიური დოზა არის 10 მგ/კგ სხეულის მასაზე. რეკომენდირებულია შრატში ფერიტინის დონის ყოველთვიური მონიტორინგი, რათა შეფასდეს პაციენტის რეაქცია თერაპიაზე და მინიმუმამდე დაიყვანოს გადაჭარბებული ჩელაციის რისკი (იხ. ნაწილი 4.4).

დოზის კორექტირება:
თუ პაციენტის LIC არის ≥7 მგ Fe/g ka ან თუ შრატში ფერიტინის დონე მუდმივად > 2000 მიკროგრამი/ლ და არ აჩვენებს კლების ტენდენციას, და თუ პაციენტი კარგად ითმენს ამ პრეპარატს, გასათვალისწინებელია დოზის გაზრდა 5-დან 10 მგ/კგ-მდე მკურნალობის დაწყებიდან 3-6 თვეში ერთხელ. 20 მგ/კგ-ზე მეტი დოზები არ არის რეკომენდირებული, რადგან არ არსებობს ამ დოზების გამოყენების გამოცდილება ტრანსფუზიისგან დამოუკიდებელი თალასემიის სინდრომის მქონე პაციენტებში. პაციენტებში, რომელთა LIC არ არის შეფასებული და შრატში ფერიტინის დონე არის ≤2,000 მიკროგრამი/ლ, პრეპარატის დოზა არ უნდა აღემატებოდეს 10 მგ/კგ-ს. პაციენტებში, რომელთა დოზა გაიზარდა >10 მგ/კგ-მდე, რეკომენდებულია დოზის შემცირება 10 მგ/კგ-მდე ან ნაკლებით, თუ LIC არის <7 მგ Fe/g ka ან შრატის ფერიტინის დონე ≤2000 მიკროგრამი/ლ. მას შემდეგ, რაც ორგანიზმში რკინის დონე შემცირდება ადექვატურ დონემდე (LIC <3 მგ Fe/g ka ან შრატის ფერიტინი <300 მიკროგრამი/ლ), მკურნალობა უნდა შეწყდეს და შეიძლება არ იყოს რეკომენდებული ხელახალი მკურნალობა.

გამოყენების მეთოდი:
EXJADE უნდა იქნას მიღებული დღეში ერთხელ, უზმოზე, ჭამამდე სულ მცირე 30 წუთით ადრე, სასურველია ყოველდღე ერთსა და იმავე დროს.

ტაბლეტები იხსნება ჭიქა (100 - 200 მლ) წყალში ან ფორთოხლის ან ვაშლის წვენში შერევით, სუსპენზიის წარმოქმნამდე. სუსპენზიის დალევის შემდეგ, ნებისმიერი ნარჩენი, რომელიც შეიძლება დარჩეს ჭიქაში, ხელახლა უნდა შეურიოთ მცირე რაოდენობით წყალს ან ხილის წვენს და დალიოთ. არ შეიძლება ტაბლეტების დაღეჭვა ან მთლიანად გადაყლაპვა. პროდუქტის დისპერსია გაზიან სასმელებში ან რძეში არ არის რეკომენდებული ქაფის წარმოქმნის და შესაბამისად ნელი დისპერსიის გამო.

დამატებითი ინფორმაცია სპეციალური პოპულაციების შესახებ:
თირკმლის უკმარისობა:
EXJADE არ არის შესწავლილი თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში და უკუნაჩვენებია პაციენტებში კრეატინინის კლირენსით <60 მლ/წთ.

ღვიძლის უკმარისობა:
EXJADE არ უნდა იქნას გამოყენებული ღვიძლის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებში (Child-Pugh C) (იხ. პუნქტები 4.4 და 5.2). ღვიძლის ზომიერი უკმარისობის მქონე პაციენტებისთვის (Child-Pugh B) დოზა უნდა შემცირდეს მნიშვნელოვნად, რასაც მოჰყვება პროგრესული ზრდა 50%-მდე ლიმიტამდე, EXJADE-ი უნდა იქნას გამოყენებული განსაკუთრებული სიფრთხილით ამ პაციენტებში. ღვიძლის ფუნქციის მონიტორინგი უნდა ჩატარდეს ყველა პაციენტზე თერაპიის დაწყებამდე, ყოველ 2 კვირაში ერთხელ თერაპიის პირველ თვეში და შემდგომ ყოველთვიურად (იხ. ნაწ. 4.4 სპეციალური გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები გამოყენებისას). დოზის კორექცია არ არის საჭირო ღვიძლის მსუბუქი უკმარისობის მქონე პაციენტებისთვის Child-Pugh A).

პედიატრიული პოპულაცია:
EXJADE-ის ეფექტურობა და უსაფრთხოება 23 თვემდე ასაკის ბავშვებში დადგენილი არ არის. ანუ, არ არსებობს ხელმისაწვდომი მონაცემები. 2-დან 17 წლამდე ასაკის პედიატრიული პაციენტებისთვის, ტრანსფუზიით გამოწვეული ქრონიკული რკინით გადატვირთვით, დოზირების რეკომენდაციები იგივეა, რაც მოზრდილებისთვის (იხ. ნაწ 4.2). რეკომენდირებულია შრატის ფერიტინის ყოველთვიური მონიტორინგი თერაპიაზე პაციენტის პასუხის შესაფასებლად და გადაჭარბებული ჩელაციის რისკის მინიმუმამდე შესამცირებლად (იხ. ნაწილი 4.4). დოზის გაანგარიშებისას გასათვალისწინებელია პედიატრიული პაციენტების სხეულის წონის ცვლილებები დროთა განმავლობაში. 2-5 წლის ასაკის პედიატრიულ პაციენტებში ექსპოზიცია უფრო დაბალია, ვიდრე მოზრდილებში. ამ მიზეზით, ამ ასაკობრივ ჯგუფში შეიძლება საჭირო გახდეს უფრო მაღალი დოზა, ვიდრე მოზრდილებში. თუმცა, საწყისი დოზა უნდა იყოს იგივე, რაც მოზრდილებში, რასაც მოჰყვება დოზის ინდივიდუალური კორექცია. არატრანსფუზიური თალასემიის სინდრომის (ანუ, რომლებიც არ არის სისხლის გადასხმის შედეგი) მქონე ბავშვებში დოზა არ უნდა აღემატებოდეს 10 მგ/კგ-ს. ამ პაციენტებში, გადაჭარბებული ჩელაციის თავიდან ასაცილებლად, შრატის ფერიტინის ყოველთვიური შეფასებების გარდა, ასევე, ძალიან მნიშვნელოვანია LIC-ის და შრატის ფერიტინის უფრო მჭიდრო მონიტორინგი (იხ. ნაწილი 4.4). როდესაც შრატის ფერიტინი არის ≤800 მიკროგრამი/ლ, LIC უნდა შემოწმდეს ყოველ სამ თვეში ერთხელ.

გერიატრიული პოპულაცია:
ხანდაზმულ პაციენტებში დოზის კორექცია საჭირო არ არის. კლინიკურ კვლევებში დაფიქსირდა, რომ ხანდაზმულ პაციენტებს აღენიშნებოდათ გვერდითი რეაქციების (განსაკუთრებით დიარეა) უფრო მაღალი სიხშირე ახალგაზრდა პაციენტებთან შედარებით და ეს პაციენტები უნდა იყვნენ მუდმივი დაკვირვების ქვეშ გვერდითი რეაქციების გამო, რადგან შეიძლება საწირო გახდეს დოზის კორექცია.

4.3. უკუჩვენებები
• პაციენტები კრეატინინის კლირენსით <60მლ/წთ,
• რადგან სხვა რკინის ქელატორებთან კომბინაციების უსაფრთხოება დადგენილი არ არის, უკუნაჩვენებია ასეთ კომბინაციებში (იხ. პუნქტი 4.5),
• უკუნაჩვენებია აქტიური ნივთიერების ან რომელიმე დამხმარე ნივთიერების მიმართ ჰიპერმგრძნობელობის მქონე პაციენტებში.

4.4. სპეციალური გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები გამოყენებისას
თირკმელების ფუნქციონირება
EXJADE იყო შესწავლილი მხოლოდ იმ პაციენტებში, რომელთა შრატის კრეატინინის საწყისი დონე იყო ასაკის ნორმის ფარგლებში. კლინიკური კვლევების დროს, პაციენტების დაახლოებით 36%-ს აღენიშნებოდა შრატის კრეატინინის მომატება ≥ 33%-ით 2-ჯერ ან

მეტჯერ ზედიზედ, ზოგიერთ შემთხვევაში, ნორმალური დიაპაზონის ზედა ზღვარს მიღმა. აღმოჩნდა, რომ ეს ფაქტორი იყო დამოკიდებული დოზაზე. შრატში კრეატინინის მომატებული მაჩვენებლების მქონე პაციენტების დაახლოებით ორ მესამედში, მაჩვენებელი დაბრუნდა <33%-ს დოზის კორექციის გარეშე. დანარჩენ მესამედში შრატის კრეატინინის მატება ყოველთვის არ რეაგირებდა დოზის შემცირებაზე ან პრეპარატის მიღების შეწყვეტაზე. ზოგიერთ შემთხვევაში, შრატის კრეატინინის მაჩვენებლების სტაბილიზაცია დაფიქსირდა მხოლოდ დოზის შემცირების შემდეგ. თირკმელების მწვავე უკმარისობის შემთხვევები დაფიქსირდა დეფერასიროქსის პოსტმარკეტინგული გამოყენების შემდეგ (იხ. ნაწილი "გვერდითი მოვლენები"). ზოგიერთ პოსტმარკეტინგულ შემთხვევაში, თირკმლის დისფუნქციამ გამოიწვია თირკმლის უკმარისობა, რომელიც საჭიროებს დროებით ან მუდმივ დიალიზს.

შრატში კრეატინინის დონის ზრდის მიზეზები არ არის დაზუსტებული. ამიტომ განსაკუთრებული სიფრთხილე უნდა გამოიჩინონ პაციენტებში, რომლებიც იღებენ თანმხლებ მედიკამენტებს (<7 მლ/კგ/თვეში ან <2 ერთეული/თვეში ერითროციტების სუსპენზია მოზრდილი პაციენტისთვის), რომლებიც თრგუნავენ თირკმელების ფუნქციას, ან პაციენტებში, რომლებიც იღებენ მაღალი დოზებით EXJADE-ს და/ან დაბალი სიხშირის ტრანსფუზიას. კლინიკურ კვლევებში, EXJADE-ის დისპერსიული ტაბლეტების მიღებით, თირკმლის გვერდითი ეფექტების მატება არ დაფიქსირებულა 30 მგ/კგ-ზე მეტი დოზის გაზრდის შემდეგ, თუმცა არ არის გამორიცხული თირკმლის გვერდითი ეფექტების გაზრდილი რისკი EXJADE-ს 30 მგ/კგ-ზე მეტი დოზებით.

თერაპიის დაწყებამდე რეკომენდებულია სისხლის შრატში კრეატინინის დონის ორჯერ შემოწმება. შრატში კრეატინინის, კრეატინინის კლირენსის (გამოითვლება Cockcroft-Gault ან MDRD ფორმულით მოზრდილებში და შვარცის ფორმულით პედიატრიაში) და/ან პლაზმაში ცისტატინის C დონის მონიტორინგი უნდა ჩატარდეს EXJADE-ით თერაპიის დაწყებამდე, ყოველკვირეულად თერაპიის დაწყებიდან, ან შეცვლის შემდეგ პირველი თვის განმავლობაში (ფორმულირების ცვლილების ჩათვლით) და ყოველთვიურად.

ადრე არსებული თირკმელების დაავადების მქონე პაციენტები და ისინი, ვინც იღებენ წამლებს, რომლებიც თრგუნავენ თირკმლის ფუნქციას, შესაძლოა გართულებების უფრო მაღალი რისკის ქვეშ იყვნენ. სიფრთხილე უნდა იქნას გამოჩენილი ადექვატური ჰიდრატაციის შესანარჩუნებლად პაციენტებში, რომლებსაც უვითარდებათ დიარეა ან ღებინება. არსებობს პოსტმარკეტინგული შეტყობინებები მეტაბოლური აციდოზის შესახებ EXJADE-ით მკურნალობის დროს. ამ პაციენტების უმრავლესობას აღენიშნებოდა თირკმელების უკმარისობა, თირკმლის ტუბულოპათია (ფაკონის სინდრომი) ან ისეთი მდგომარეობები, რომლებშიც დიარეა ან მჟავა-ტუტოვანი ბალანსის დარღვევა ცნობილი გართულებაა. ამ პოპულაციებში მჟავა-ტუტოვანი ბალანსის მონიტორინგი უნდა ჩატარდეს კლინიკური ჩვენების მიხედვით. პაციენტებისთვის, რომლებსაც უვითარდებათ მეტაბოლური აციდოზი, გასათვალისწინებელია EXJADE თერაპიის შეწყვეტა. პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ დეფერაზიროქსით, ძირითადად ბავშვებში, პოსტ მარკეტინგულ პერიოდში, დაფიქსირდა თირკმლის ტუბულოპათიის შემთხვევები (მაგალითად, ფანკონის სინდრომი) და თირკმლის უკმარისობის შემთხვევები, რომლებიც დაკავშირებულია ცნობიერების ცვლილებებთან მძიმე ჰიპერამონიემიური ენცეფალოპათიის ფონზე. პაციენტებისთვის, რომლებსაც უვითარდებათ ფსიქიკური მდგომარეობის აუხსნელი ცვლილებები EXJADE-ით თერაპიის დროს, გასათვალისწინებელია ჰიპერამონემიური ენცეფალოპათია და ამიაკის დონის გაზომვა.

ცხრილი 1 - დოზის კორექცია და მკურნალობის შეწყვეტა თირკმელების მონიტორინგის დროს

	შრატის კრეატინი		**კრეატინის კლირენსი**
მკურნალობის დაწყებამდე	ორ ჯერ (2x)	და	ერთხელ (1x)

უკუჩვენება			< 60 მლ/წთ
დაკვირვება - მკურნალობის დაწყებიდან ან დოზის კორექტირებიდან პირველი თვე (ფორმულირების ცვლილების ჩათვლით)	ყოველკვირეული	და	ყოველკვირეული
- მოგვიანებით	ყოველთვიური	და	ყოველთვიური
დღიური დოზის შემცირება 10 მგ/კგ/დღეში (დისპერსიული ტაბლეტის ფორმით); *თუ თირკმლის შემდეგი პარამეტრები დაფიქსირდა ზედიზედ ორ ვიზიტზე და არ შეიძლება იყოს დაკავშირებული სხვა მიზეზებთან*			
მოზრდილი პაციენტები პედიატრიული პაციენტები	წინასამკურნალო საშუალო >33% > ასაკის შესაბამისი ULN **	და/ან	მცირდება <LLN*-მდე (<90 მლ/წთ) მცირდება <LLN*-მდე (<90 მლ/წთ)
დოზის შემცირების შემდეგ მკურნალობა წყდება შემდეგ შემთხვევებში:			
მოზრდილთა და პედიატრიული	რჩება წინასამკურნალო საშუალოს >33%.	და/ან	მცირდება <LLN*-მდე (<90 მლ/წთ)

პაციენტის კლინიკური მდგომარეობიდან გამომდინარე, მკურნალობა შეიძლება განახლდეს.

დოზის შემცირება ან დოზების შეწყვეტა შეიძლება განიხილებოდეს, თუ აღინიშნება თირკმლის მილაკების ფუნქციის მარკერების დონის დარღვევები და/ან კლინიკურად ნაჩვენებია:

• პროტეინურია (ტესტი უნდა ჩატარდეს ყოველთვიურად მკურნალობის დაწყებამდე ან მის შემდეგ)
• არა დიაბეტიან პაციენტებში გლუკოზურია და შრატში კალიუმის, ფოსფატის, მაგნიუმის ან ურატების დაბალი დონე, ფოსფატურია, ამინოაციდურია (შეამოწმეთ საჭიროებისამებრ).

თირკმლის ტუბულოპათია აღინიშნა ძირითადად ბავშვებში და მოზარდებში ბეტა თალასემიით, რომლებიც მკურნალობდნენ EXJADE-ით.

პაციენტები უნდა მიმართონ თირკმელების სპეციალისტს და შემდგომი სპეციალიზებული გამოკვლევები (როგორიცაა თირკმლის ბიოფსია) შეიძლება განიხილებოდეს, თუ დოზის შემცირების ან დოზის შეწყვეტის მიუხედავად ხდება შემდეგი:

• შრატის კრეატინინი რჩება მნიშვნელოვნად მაღალი და

• არსებობს მუდმივი ანომალია თირკმელების ფუნქციის სხვა მარკერში (მაგ. პროტეინურია, ფანკონის სინდრომი).

ღვიძლის ფუნქცია:
პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ EXJADE-ით, ღვიძლის ფუნქციის ტესტების შედეგებში, ფიქსირდება ზრდა. ასევე, დაფიქსირდა ღვიძლის უკმარისობის პოსტმარკეტინგული შემთხვევები, მათ შორის ფატალური შემთხვევები. პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ დეფერაზიროქსით, ძირითადად ბავშვებში, მძიმე ფორმების ჰიპერამონემიური ენცეფალოპათიის კონტექსტში, შეიძლება გამოვლინდეს ცნობიერების ცვლილებებთან დაკავშირებული შემთხვევები. პაციენტებში, რომლებსაც განუვითარდათ

ფსიქიკური მდგომარეობის აუხსნელი ცვლილებები EXJADE თერაპიის დროს, რეკომენდებულია ჰიპერამონემიური ენცეფალოპათიის განხილვა და ამიაკის დონის გაზომვა. სიფრთხილის ზომები უნდა იქნას მიღებული ადექვატური ჰიდრატაციის შესანარჩუნებლად პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ მოცულობის დაკარგვის მოვლენები (როგორიცა არიდ დიარეა ან ღებინება), განსაკუთრებით მწვავე დაავადების მქონე ბავშვებში. ღვიძლის უკმარისობის შემთხვევების უმეტესობა დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებსაც ჰქონდათ უკვე არსებული ღვიძლის დაავადებები (ციროზის და C ჰეპატიტის ჩათვლით) და მნიშვნელოვანი თანმხლები დაავადებები, მათ შორის მრავალორგანული უკმარისობა.

EXJADE-ის როლი, როგორც ფაქტორი ან დამამძიმებელი ფაქტორი ღვიძლის უკმარისობაში, არ არის გამორიცხული (იხ. ნაწილი 4.8).

რეკომენდებულია შრატის ტრანსამინაზების, ბილირუბინის და ტუტე ფოსფატაზის შემოწმება თერაპიის დაწყებამდე, ყოველ 2 კვირაში პირველი თვის განმავლობაში, შემდეგ კი ყოველთვიურად.

EXJADE-ით მკურნალობა უნდა შეწყდეს, თუ შეინიშნება შრატის ტრანსამინაზების დონის მუდმივი და პროგრესირებადი მატება, რომელიც არ შეიძლება იყოს დაკავშირებული სხვა მიზეზებთან.

ღვიძლის ტესტებში დარღვევების მიზეზის გარკვევის ან მაჩვენებლების ნორმალურ დონეზე დაბრუნების შემდეგ, შეიძლება განიხილებოდეს თერაპიის ხელახალი დაწყება უფრო დაბალი დოზით, რასაც მოჰყვება დოზის თანდათანობითი ზრდა.

EXJADE არ არის რეკომენდებული ღვიძლის მძიმე დისფუნქციის მქონე პაციენტებში(Child-Pugh კლასი C) (იხ. ნაწილი 5.2).

ცხრილი 2 - უსაფრთხოების მონიტორინგის რეკომენდაციების შეჯამება

ტესტი	დაკვირვების სიხშირე
შრატის კრეატინინი	ორჯერ მკურნალობამდე მკურნალობის პირველ თვეში, დოზის ცვლილების შემდეგ პირველი თვის განმავლობაში (ფორმულირების ცვლილების ჩათვლით), ყოველ კვირას, შემდეგ ყოველთვიურად.
კრეატინინის კლირენსი და/ან სისხლის პლაზმაში ცისტატინი C	მკურნალობის დაწყებამდე, მკურნალობის პირველ თვეში, დოზის შეცვლიდან (ფორმულირების ცვლილების ჩათვლით) პირველი თვის განმავლობაში კვირაში ერთხელ, შემდეგ ყოველთვიურად.
პროტეინურია	მკურნალობის დაწყებამდე, შემდეგ ყოველთვიურად
თირკმლის მილაკების ფუნქციის სხვა ტესტები (გლუკოზურია და შრატში კალიუმის, ფოსფატის, მაგნიუმის ან ურატის დონის დაქვეითება არადიაბეტურ პაციენტებში, ფოსფატურია, ამინოაციდურია)	როცა საჭიროა.
შრატის ტრანსამინაზები, ბილირუბინი, ტუტე ფოსფატაზა.	მკურნალობის დაწყებამდე, მკურნალობის პირველი თვის განმავლობაში ყოველ 2 კვირაში შემდეგ თვეში ერთხელ.

მხედველობისა და სმენის ტესტები.	მკურნალობის დაწყებამდე, შემდეგ წელიწადში ერთხელ.
წონა, სიმაღლე და სქესის განვითარება.	მკურნალობის დაწყებამდე, პედიატრიულ პაციენტებში წელიწადში ერთხელ.

ხანმოკლე სიცოცხლის ხანგრძლივობის მქონე პაციენტებში (მაგ. მაღალი რისკის მიელოდისპლასტიკური სინდრომები), განსაკუთრებით იქ, სადაც თანმხლებმა დაავადებამ შეიძლება გაზარდოს გვერდითი მოვლენების რისკი, EXJADE-ს შეიძლება ჰქონდეს შეზღუდული სარგებელი და რისკებზე დაბალი იყოს. ამიტომ, ამ პაციენტებში EXJADE-ით მკურნალობა არ არის რეკომენდებული.
გვერდითი რეაქციების (განსაკუთრებით დიარეის) მაღალი სიხშირის გამო, სიფრთხილეა საჭირო ხანდაზმულ პაციენტებში.

არატრანსფუზიით გამოწვეული თალასემიის მქონე ბავშვებში კვლევების მონაცემები შეზღუდულია (იხ. ნაწილი 5.1). როგორც შედეგი, პედიატრიულ პოპულაციაში გვერდითი მოვლენების გამოსავლენად და რკინის დატვირთვის მონიტორინგის მიზნით EXJADE-ით თერაპიის ყურადღებით მონიტორინგია საჭირო.

გარდა ამისა, ტრანსფუზიის გარეშე რკინით მძიმე დატვირთვის მქონე ბავშვების EXJADE-ით მკურნალობის დაწყებამდე, ექიმმა უნდა იცოდეს, რომ ასეთ პაციენტებში ხანგრძლივი ექსპოზიციის ეფექტი ამჟამად უცნობია.

კუჭ-ნაწლავის დარღვევები
პაციენტებში, მათ შორის ბავშვებსა და მოზარდებში, რომლებიც იღებდნენ დეფერაზიროქსს, აღინიშნა კუჭ-ნაწლავის ზედა წყლული და სისხლდენა. ზოგიერთ პაციენტში აღინიშნა მრავლობითი წყლული (იხ. ნაწილი 4.8). არსებობს ცნობები საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის პერფორაციით გართულებული წყლულების შესახებ. გარდა ამისა, დაფიქსირდა ფატალური კუჭ-ნაწლავის სისხლდენები, განსაკუთრებით ხანდაზმულ პაციენტებში ჰემატოლოგიური ავთვისებიანი სიმსივნეებით და/ან დაბალი თრომბოციტების რაოდენობით. ექიმები და პაციენტები ფრთხილად უნდა იყვნენ კუჭ-ნაწლავის წყლულისა და სისხლდენის ნიშნებისა და სიმპტომების მიმართ EXJADE-ით მკურნალობის დროს. კუჭ-ნაწლავის წყლულის ან სისხლდენის შემთხვევაში, EXJADE-ის მიღება უნდა შეწყდეს და დაუყოვნებლივ დაიწყოს შემდგომი გამოკვლევა და მკურნალობა. სიფრთხილე უნდა გამოიჩინონ პაციენტებში, რომლებიც იღებენ EXJADE-ს წყლულოვანი პოტენციალის მქონე ნივთიერებებთან ერთად, როგორიცაა არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები, კორტიკოსტეროიდები ან ორალური ბისფოსფონატები, პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ანტიკოაგულანტებს და პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ თრომბოციტების რაოდენობა 50000/მმ3-ზე ნაკლები (50 x 109/ლ) (იხ. ნაწილი 4.5).

კანის დაავადებები:
EXJADE თერაპიის დროს შეიძლება გამოვლინდეს კანის გამონაყარი. გამონაყარი უმეტეს შემთხვევაში თავისით ქრება. თუ საჭიროა მკურნალობის შეწყვეტა, გამონაყარის გაქრობის შემდეგ მკურნალობა შეიძლება განახლდეს უფრო დაბალი დოზით, შემდეგ კი დოზა თანდათან გაიზარდოს. მძიმე შემთხვევებში, თერაპიის განახლებისას ასევე შეიძლება გამოყენებულ იქნას ორალური სტეროიდული თერაპიის მოკლე პერიოდი.

დაფიქსირდა კანის მძიმე გვერდითი რეაქციები (SCARs), რომლებიც შეიძლება იყოს სიცოცხლისთვის საშიში ან ფატალური, მათ შორის სტივენს-ჯონსონის სინდრომი (SJS), ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზი (TEN) და წამლის რეაქცია ეოზინოფილიით და სისტემური სიმპტომებით (DRESS). თუ არსებობს SCAR-ზე ეჭვი, EXJADE-ის მიღება დაუყოვნებლივ უნდა შეწყდეს და აღარ განახლდეს. პრეპარატის დანიშვნისას პაციენტები უნდა იყვნენ ინფორმირებული კანის მძიმე რეაქციების ნიშნებისა და სიმპტომების შესახებ და უნდა იყვნენ მჭიდრო მონიტორინგის ქვეშ.

ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები:

პაციენტებში, რომლებიც იყენებენ EXJADE-ს, უმეტეს შემთხვევაში, აღინიშნა სერიოზული ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები (როგორიცაა ანაფილაქსია და ანგიონევროზული შეშუპება) მკურნალობის პირველი თვის განმავლობაში(იხ. ნაწილი 4.8). ასეთი რეაქციების გამოვლენის შემთხვევაში, EXJADE-ის მიღება უნდა შეწყდეს და დაინიშნოს შესაბამისი სამედიცინო დახმარება. ანაფილაქსიური შოკის რისკის გამო, დეფერასიროქსი არ უნდა განახლდეს პაციენტებში, რომლებსაც განუვითარდათ ჰიპერმგრძნობელობის რეაქცია (იხ. ნაწილი 4.3).

მხედველობა და სმენა:
EXJADE-ით მკურნალობის დროს დაფიქსირდა სმენის (სმენის დაქვეითება) და მხედველობის (ლინზის დაბინდვა, კატარაქტა, თვალშიდა წნევის მომატება, ბადურის დაავადებები) დარღვევები (იხ. ნაწილი 4.8). ამიტომ EXJADE-ით თერაპიის დაწყებამდე, სმენის ტესტების და ფუნდოსკოპიის ჩათვლით, რეკომენდირებულია მხედველობის ტესტების ჩატარება და შემდეგ განმეორება რეგულარული ინტერვალებით (ყოველ 12 თვეში ერთხელ). თუ ამ ტესტების შედეგები გაუარესდება, შეიძლება განიხილოს დოზის შემცირება ან მკურნალობის შეწყვეტა.

სისხლის დარღვევები:
პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ EXJADE-ით, დაფიქსირდა პოსტმარკეტინგული შეტყობინებები აგრანულოციტოზის, ლეიკოპენიის, თრომბოციტოპენიის ან პანციტოპენიის (ან ამ ციტოპენიის გამწვავების) და გამწვავებული ანემიის შესახებ. ამ პაციენტების უმეტესობას ადრე აღენიშნებოდა ჰემატოლოგიური დარღვევები, რომლებიც ხშირად ასოცირდება ძვლის ტვინის უკმარისობასთან (იხ. ნაწილი 4.8). თუმცა, ფაქტორი ან დამამძიმებელი როლი არ შეიძლება იყოს იგნორირებული. გასათვალისწინებელია მკურნალობის შეწყვეტა პაციენტებში, რომლებსაც განუვითარდებათ აუხსნელი ციტოპენია.

სხვა ფაქტორები, რომლებიც გასათვალისწინებელია:
რეკომენდებულია შრატში ფერიტინის დონის ყოველთვიურად გაზომვა, რათა შეფასდეს პაციენტის პასუხი თერაპიაზე და თავიდან იქნას აცილებული გადაჭარბებული ქელატაცია (იხ. ნაწილი 4.2). მაღალი დოზებით თერაპიის პერიოდში და როდესაც შრატში ფერიტინის დონე მიახლოებულია სამიზნე დიაპაზონთან, რეკომენდებულია დოზის შემცირება ან თირკმელების და ღვიძლის ფუნქციის და შრატში ფერიტინის დონის მჭიდრო მონიტორინგი. თუ ეს დონეები მუდმივად არის <500 მიკროგრამი/ლ (სისხლის გადასხმის გამო რკინის ქრონიკული გადატვირთვისას) ან <300 მიკროგრამი/ლ (არატრანსფუზიასთან დაკავშირებული თალასემიის სიმპტომების დროს), უნდა განიხილებოდეს მკურნალობის შეწყვეტა.

შრატის კრეატინინის, შრატის ფერიტინისა და შრატის ტრანსამინაზების ტესტის შედეგები რეგულარულად უნდა ჩაიწეროს და შეფასდეს.

ორ კლინიკურ კვლევაში 5 წლამდე ასაკის პედიატრიულ პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ დეფერაზიროქსით, პრეპარატს მათ ზრდასა და სქესობრივ განვითარებაზე გავლენა არ მოუხდენია (იხ. ნაწილი 4.8). თუმცა, როგორც ზოგადი სიფრთხილის ზომები, პედიატრიულ პაციენტებში ტრანსფუზიით გამოწვეული რკინით გადატვირთულით, სხეულის წონა, სიმაღლე და სქესობრივი განვითარება უნდა იყოს მონიტორინგის ქვეშ მკურნალობის დაწყებამდე და რეგულარული ინტერვალებით (ყოველ 12 თვეში ერთხელ).

გულის დისფუნქცია არის რკინით გადატვირთვის ცნობილი გართულება. EXJADE-ით ხანგრძლივი მკურნალობის დროს რკინით გადატვირთულ პაციენტებში გულის ფუნქციის მონიტორინგი უნდა ჩატარდეს.

დამხმარე ნივთიერებები:
ტაბლეტები შეიცავს ლაქტოზას (1.1 მგ დეფერასიროქსის მილიგრამზე). გალაქტოზას იშვიათი მემკვიდრეობითი შეუწყნარებლობის, ლაპ ლაქტაზას დეფიციტის ან გლუკოზა-გალაქტოზას მალაბსორბციის პრობლემების მქონე პაციენტებმა არ უნდა გამოიყენონ ეს პრეპარატი.

EXJADE შეიცავს 1 მმოლზე ნაკლებ ნატრიუმს (23 მგ) თითო დისპერგირებულ ტაბლეტზე, რაც ნიშნავს, რომ პრაქტიკულად არ შეიცავს ნატრიუმს.

4.5. ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

EXJADE-ის კომბინაციების უსაფრთხოება სხვა რკინის ქელატორულ თერაპიასთან (პროდუქტებთან, რომლებიც შეიცავს რკინის ჩელატორებს) არ არის დადგენილი. ამიტომ, ის არ უნდა იყოს შერწყმული სხვა პრეპარატებთან, რომლებიც შეიცავს რკინის ქელატორებს (იხ. ნაწილი 4.3).

ურთიერთქმედება საკვებთან:

საკვებთან ერთად მიღებამ გაზარდა დეფერაზიროქსის ბიოშეღწევადობა სხვადასხვა ხარისხით. ამიტომ, EXJADE უნდა იქნას მიღებული ცარიელ კუჭზე და ჭამამდე მინიმუმ 30 წუთით ადრე, სასურველია ყოველდღე ერთსა და იმავე დროს (იხ. პუნქტი 4.2).

აგენტები, რომლებმაც შეიძლება შეამცირონ EXJADE-ის სისტემური ექსპოზიცია:

დეფერასიროქსის მეტაბოლიზმი დამოკიდებულია UGT ფერმენტებზე.

ჯანმრთელ მოხალისეებში ჩატარებულ კვლევაში, დეფერასიროქსისა (30 მგ/კგ ერთჯერადი დოზის წყალში ხსნადი ტაბლეტის ფორმა) და ძლიერი UDP-გლუკურონოსილტრანსფერაზას (UGT) ინდუქტორის რიფამპიცინის (600 მგ/დღეში განმეორებითი დოზა) ერთდროულმა გამოყენებამ გამოიწვია დეფერასიროქსის ექსპოზიციის 44%-ით შემცირება (90% CI: 37% - 51%). ამიტომ, EXJADE-ის ერთდროულმა გამოყენებამ ძლიერ UGT ინდუქტორებთან (მაგ., რიფამპიცინი, კარბამაზეპინი, ფენიტოინი, ფენობარბიტალი, რიტონავირი) შეიძლება შეამციროს EXJADE-ის ეფექტურობა. პაციენტის შრატში ფერიტინის დონე უნდა შემოწმდეს ერთდროული გამოყენების დროს და მის შემდეგ, და აუცილებლობის შემთხვევაში უნდა დარეგულირდეს EXJADE-ის დოზა. მექანიკურ კვლევაში, რომელიც მიზნად ისახავდა ენტეროჰეპატური რევერსიის ხარისხის განსაზღვრას, ქოლესტირამინმა მნიშვნელოვნად შეამცირა დეფერასიროქსის ექსპოზიცია (იხ. ნაწილი 5.2).

ურთიერთქმედება მიდაზოლამთან და სხვა საშუალებებთან, რომლებიც მეტაბოლიზდება CYP3A4-ით:

ჯანმრთელ მოხალისეებში ჩატარებულ კვლევაში, დეფერასიროქსის დისპერსიული ტაბლეტის ფორმის და მიდაზოლამის (CYP3A4 სუბსტრატი) ერთდროულმა გამოყენებამ შეამცირა მიდაზოლამის ექსპოზიცია 17%-ით (90% CI: 8%-დან 26%-მდე). კლინიკურ პრაქტიკაში, ეს ეფექტი შეიძლება უფრო გამოხატული იყოს. ამიტომ, სიფრთხილეა საჭირო დეფერასიროქსის გამოყენებისას CYP3A4-ით მეტაბოლიზებულ ნივთიერებებთან ერთად (მაგ. ციკლოსპორინი, სიმვასტატინი, ჰორმონალური კონტრაცეპტივები, ბეპრიდილი, ერგოტამინი), რადგან ამან შეიძლება გამოიწვიოს მისი ეფექტურობის დაქვეითება.

ურთიერთქმედება რეპაგლინიდთან და CYP2C8-ით მეტაბოლიზებულ სხვა აგენტებთან:

ჯანსაღი მოხალისეების კვლევაში, დეფერასიროქსის (30 მგ/კგ დღე-ღამეში, სუსპენზიის ტაბლეტის ფორმით), როგორც ზომიერი CYP2C8 ინჰიბიტორის, ერთდროული გამოყენება რეპაგლინიდთან, CYP2C8 სუბსტრატთან ერთად, მიღებული ერთჯერადი დოზით 0.5 მგ, გაზარდა რეპაგლინიდის AUC და Cmax დაახლოებით 2,3-ჯერ (90% CI [2.03-2.63]) და 1.6-ჯერ (90% CI [1.42-1.84]). დეფერასიროქსის რეპაგლინიდთან ერთდროული გამოყენება თავიდან უნდა იქნას აცილებული, რადგან 0,5 მგ-ზე მაღალი დოზებით რეპაგლინიდთან ურთიერთქმედება არ არის დადგენილი. თუ კომბინაცია აუცილებელია, უნდა ჩატარდეს კლინიკური და სისხლში გლუკოზის მონიტორინგი (იხ. ნაწილი 4.4). დეფერასიროქსსა და სხვა CYP2C8 სუბსტრატებს შორის, როგორიცაა პაკლიტაქსელი, ურთიერთქმედების უგულებელყოფა არ შეიძლება.

ურთიერთქმედება თეოფილინთან და CYP1A2-ით მეტაბოლიზებულ სხვა აგენტებთან:

ჯანმრთელ მოხალისეებში ჩატარებულ კვლევაში, EXJADE-ისა (30 მგ/კგ/დღე განმეორებითი

დოზა) და CYP1A2 სუბსტრატის თეოფილინის (120 მგ ერთჯერადი დოზა) ერთდროულმა მიღებამ გამოიწვია თეოფილინის AUC-ის 84%-ით ზრდა (90% CI: 73%-დან 95%-მდე). ერთჯერადი დოზის CMAKS-ის მნიშვნელობაზე გავლენას არ ახდენს, თუმცა ქრონიკული დოზის გამოყენებით, სავარაუდოდ გაიზრდება თეოფილინის CMAKS მნიშვნელობა. აქედან გამომდინარე, Exjade-ის და თეოფილინის ერთად გამოყენება არ არის რეკომენდებული. Exjade-ის და თეოფილინის ერთდროულად გამოყენებისას, გასათვალისწინებელია თეოფილინის კონცენტრაცია და დოზის შემცირება. არსებობს ურთიერთქმედების შესაძლებლობა EXJADE-სა და CYP1A2 სხვა სუბსტრატებს შორის (ალოსეტრონი, კოფეინი, დულოქსეტინი, მელატონინი, რამელტეონი, ტაკრინი, თეოფილინი, ტიზანიდინი). იმ ნივთიერებებისთვის, რომლებიც მეტაბოლიზდება ძირითადად CYP1A2-ით და აქვთ ვიწრო თერაპიული ინდექსი (მაგ. Closapine, Thizanidine), მოქმედებს იგივე რეკომენდაციები, რაც თეოფილინის შემთხვევაში.

სხვა ინფორმაცია:
EXJADE-ისა და ალუმინის შემცველი ანტაციდების ერთდროული გამოყენების შესახებ კლინიკური კვლევები არ ჩატარებულა. მიუხედავად იმისა, რომ დეფერაზიროქსის მიდრეკილება ალუმინისადმი უფრო დაბალია, ვიდრე რკინის მიმართ, EXJADE არ უნდა იქნას გამოყენებული ალუმინის შემცველ ანტაციდებთან ერთად.

პაციენტებში, რომლებიც იღებენ EXJADE-ს ანტიკოაგულანტებთან და ცნობილი წყლულოვანი პოტენციალის მქონე პრეპარატებთან ერთად, როგორიცაა არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები (აცეტილსალიცილის მჟავის მაღალი დოზების ჩათვლით), კორტიკოსტეროიდები ან პერორალური ბისფოსფონატები, შეიძლება გაიზარდოს კუჭ-ნაწლავის ტოქსიკურობის რისკი (იხ. ნაწილი 4.4). EXJADE-ის ანტიკოაგულანტებთან ერთდროულმა გამოყენებამ ასევე შეიძლება გაზარდოს კუჭ-ნაწლავის სისხლდენის რისკი. დეფერაზიროქსის ამ პრეპარატებთან კომბინირებისას საჭიროა მჭიდრო კლინიკური მონიტორინგი. დეფერაზიროქსისა და ბუსულფანის ერთდროული მიღება იწვევს ბუსულფანის ექსპოზიციის გაზრდას, მაგრამ ურთიერთქმედების მექანიზმი ჯერ კიდევ გაურკვეველია. თუ შესაძლებელია, უნდა ჩატარდეს ბუსულფანის ტესტის დოზის ფარმაკოკინეტიკის (AUC, კლირენსი) შეფასება დოზის კორექციის მიზნით.

დამატებითი ინფორმაცია სპეციალური პოპულაციების შესახებ

ურთიერთქმედების თვალსაზრისით, არ არსებობს მონაცემები განსაკუთრებული პოპულაციების შესახებ.

პედიატრიული პოპულაცია:
ურთიერთქმედების თვალსაზრისით, მონაცემები პედიატრიული პოპულაციის შესახებ არ არის ხელმისაწვდომი.

4.6. ორსულობა და ლაქტაცია

ზოგადი რჩევა:
ორსულობის კატეგორია: C
რეპროდუქციული პოტენციალის მქონე ქალები/კონტრაცეფცია
EXJADE-მა შეიძლება შეამციროს ჰორმონალური კონტრაცეპტივების ეფექტი (იხ. პუნქტი 4.5). რეკომენდირებულია, რომ რეპროდუქციული ასაკის ქალებმა გამოიყენონ კონტრაცეფციის დამატებითი ან ალტერნატიული არაჰორმონალური მეთოდი EXJADE-ის გამოყენებისას.

ორსულობის პერიოდი
სიფრთხილის მიზნით, EXJADE არ უნდა იქნას გამოყენებული ორსულობის დროს, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც მისი მიღება აუცილებელია. ორსულ ქალებში დეფერაზიროქსის გამოყენების შესახებ ადეკვატური მონაცემები არ არსებობს. სიფრთხილის მიზნით, განსაკუთრებული აუცილებლობის შემთხვევევების გარდა, ორსულობის დროს EXJADE-ის გამოყენება არ არის რეკომენდებული. ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენეს

რეპროდუქციული ტოქსიკურობა (იხ. ნაწილი 5.3). ადამიანებისთვის პოტენციური რისკი უცნობია.

ლაქტაციის პერიოდი
ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენეს, რომ დეფერასიროქსი სწრაფად და ინტენსიურად გამოიყოფა დედის რძეში. თუმცა, ახალშობილებზე არანაირი გავლენა არ ყოფილა. უცნობია გამოიყოფა თუ არა დეფერაზიროქსი ადამიანის რძეში. დედებისთვის, რომლებიც იღებენ EXJADE-ს, არ არის რეკომენდებული ძუძუთი კვება.

რეპროდუქციული უნარი / ნაყოფიერება
ცხოველებში არ გამოვლენილა არასასურველი გავლენა მამრობითი და მდედრობითი სქესის ნაყოფიერებაზე. ადამიანებზე გავლენის შესახებ მონაცემები არ არის ხელმისაწვდომი (იხ. ნაწილი 5.3).

4.7. გავლენა სატრანსპორტო საშუალების მართვისა და მექანიზმების მართვის უნარზე
EXJADE-ს აქვს უმნიშვნელო გავლენა სატრანსპორტო საშუალებების მართვისა და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე. პაციენტები, რომლებსაც აღენიშნებათ იშვიათი საერთო გვერდითი რეაქცია - ძილიანობა, სიფრთხილე უნდა გამოიჩინონ ავტომობილის მართვის ან მექანიზმებთან მუშაობისას (იხ. ნაწილი 4.8).

4.8. არასასურველი ეფექტები
<u>უსაფრთხოების პროფილის შეჯამება</u>
პედიატრიულ და ზრდასრულ პაციენტებში დეფერასიროქსის დისპერსიული ტაბლეტებით ხანგრძლივი მკურნალობის დროს ყველაზე ხშირი რეაქციები იყო კუჭ-ნაწლავის დარღვევები (ჩვეულებრივ გულისრევა, ღებინება, დიარეა და მუცლის ტკივილი) და კანის გამონაყარი. დიარეა უფრო ხშირია პედიატრიულ პაციენტებში 2-დან 5 წლამდე და მოხუცებში. დოზასთან დაკავშირებული ეს რეაქციები ძირითადად მსუბუქიდან ზომიერამდეა და ჩვეულებრივ ქრება მკურნალობის გაგრძელების შემთხვევაშიც კი.

კლინიკური კვლევების დროს, შრატის კრეატინინის დოზადამოკიდებული ცვლილებები დაფიქსირდა პაციენტების დაახლოებით 36%-ში, თუმცა მნიშვნელობების უმეტესობა ნორმის ფარგლებში რჩებოდა. მკურნალობის პირველი წლის განმავლობაში, კრეატინინის საშუალო კლირენსის შემცირება აღინიშნებოდა როგორც პედიატრიულ, ისე მოზრდილ პაციენტებში ბეტა თალასემიით და რკინით გადატვირთულით, თუმცა, არსებობს მტკიცებულება იმისა, რომ მკურნალობის შემდგომ წლებში ამ მნიშვნელობის დამატებითი ცვლილებები არ იყო.

აღინიშნა ღვიძლის ტრანსამინაზების მატება. თირკმლის და ღვიძლის პარამეტრებისთვის რეკომენდებულია უსაფრთხოების მონიტორინგის პროგრამები. სმენასთან (სმენის დაქვეითება) და მხედველობასთან (ლინზების დაბინდვა) დაკავშირებული დარღვევები იშვიათია, რეკომენდებულია ყოველწლიური გამოკვლევები (იხ. ნაწილი 4.4).

EXJADE-ის გამოყენებისას, დაფიქსირდა კანის მძიმე გვერდითი რეაქციები (SCARs), მათ შორის სტივენს ჯონსონის სინდრომი (SJS), ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზი (TEN) და წამლის რეაქცია ეოზინოფილიით და სისტემური სიმპტომებით (DRESS) (იხ. ნაწილი 4.4).

კლინიკურ კვლევებში EXJADE-ის მკურნალობის შემდეგ დაფიქსირდა პრეპარატის ქვემოთ ჩამოთვლილი გვერდითი რეაქციები:

ძალიან ხშირი (≥1/10);
ხშირი (≥1/100-დან <1/10-მდე);
იშვიათი (≥1/1000-დან <1/100-მდე);
იშვიათი ≥1/10000-დან <1/1000-მდე);
ძალიან იშვიათი (<1/10000),
უცნობია (შეუძლებელია შეფასდეს არსებული მონაცემებით).

სისხლისა და ლიმფური სისტემის დაავადებები
უცნობია: პანციტოპენია[1], თრომბოციტოპენია[1], ანემიის გაუარესება[1], ნეიტროპენია[1]

იმუნური სისტემის დაავადებები
უცნობია: ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები (ანაფილაქსიური რეაქციის და ანგიონევროზის ჩათვლით)[1]

ნივთიერებათა ცვლის და კვების დაავადებები
უცნობია: მეტაბოლური აციდოზი[1]

ფსიქიატრიული დაავადებები
არახშირი: შფოთვა, ძილის დარღვევა

ნერვული სისტემის დაავადებები

ხშირი: თავის ტკივილი
არახშირი: თავბრუსხვევა

თვალის დაავადებები
არახშირი: კატარაქტა, მაკულოპათია
იშვიათი: ოპტიკური ნევრიტი

ყურის და შიდა ყურის დაავადებები
არახშირი: სიყრუე

სასუნთქი გზების, გულმკერდის და შუასაყარის ორგანოების დაავადებები
იშვიათად: ტკივილი ხორხის არეში.

კუჭ-ნაწლავის დაავადებები
ხშირი: დიარეა, ყაბზობა, გულისრევა, ღებინება, მუცლის ტკივილი, მეტეორიზმი, საჭმლის მონელების დარღვევა
არახშირი: კუჭ-ნაწლავის სისხლდენა, კუჭის წყლული (მრავლობითი წყლულის ჩათვლით), თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლული, გასტრიტი
იშვიათი: ეზოფაგიტი
უცნობია: კუჭ-ნაწლავის პერფორაცია[1], მწვავე პანკრეატიტი[1]
ჰეპატობილიარული დაავადებები

კანისა და კანქვეშა ქსოვილის დაავადებები
ხშირი: გამონაყარი, ქავილი
არახშირი: პიგმენტაციის დარღვევა
იშვიათი: წამლის რეაქცია ეოზინოფილიით და სისტემური სიმპტომებით (DRESS)
უცნობია: სტივენს-ჯონსონის სინდრომი[1], ჰიპერმგრძნობიარე ვასკულიტი[1], ჭინჭრის ციება[1], ალოპეცია[1], ერითემა მულტიფორმული[1], ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზი (TEN) [1]

ჰეპატო-ბილიარული დაავადებები
ხშირი: ტრანსამინაზების მომატება
არახშირი: ჰეპატიტი, ქოლელითიაზი
უცნობია: ღვიძლის უკმარისობა[1 2]

თირკმელებისა და საშარდე გზების დაავადებები
ძალიან ხშირი: სისხლში კრეატინინის დონის მომატება
ხშირი: პროტეინურია
არახშირი: თირკმლის მილაკოვანი აშლილობა[2] (შეძენილი ფანკონის სინდრომი), გლიკოზურია

უცნობია: თირკმლის მწვავე უკმარისობა[1] [2], ტუბულოინტერსტიციული ნეფრიტი[1], ნეფროლითიაზი[1], თირკმლის მილაკოვანი ნეკროზი[1]

ზოგადი დარღვევები და მდგომარეობა ინფუზიის ადგილზე
არახშირი: ცხელება, შეშუპება, დაღლილობა

[1] - გვერდითი ეფექტები, რომლებიც მოხსენებულია რეგისტრაციის შემდგომ (პოსტმარკეტინგულ) პერიოდში. მონაცემები მიღებულია სპონტანური მოხსენებებიდან, რომლებშიც ყოველთვის არ არის შესაძლებელი წამლის ზემოქმედებასთან მიზეზობრივი კავშირის ან სანდო სიხშირის დადგენა.

[2] ჰიპერამონიემიური ენცეფალოპათიის კონტექსტში აღწერილია მძიმე ფორმები, რომლებიც დაკავშირებულია შეცვლილ ცნობიერებასთან.

<u>ცალკე გვერდითი რეაქციების აღწერა:</u>
ნაღვლის ბუშტის კენჭები და ნაღვლის დაავადებები აღინიშნა პაციენტების დაახლოებით 2%-ში. ღვიძლის ტრანსამინაზების მატება მოხსენებული იყო, როგორც არასასურველი ეფექტი პაციენტების 2%-ში. ტრანსამინაზების მომატება ნორმის ზედა ზღვარზე 10-ჯერ მეტი, რაც მიუთითებს ჰეპატიტზე იშვიათია (0.3%). პოსტმარკეტინგული გამოცდილების დროს, ღვიძლის უკმარისობა, ზოგჯერ ფატალური, დაფიქსირდა დეფერასიროქსის გამოყენებისას (იხ. ნაწილი 4.4). არსებობს პოსტმარკეტინგული შეტყობინებები მეტაბოლური აციდოზის შესახებ. ამ პაციენტების უმრავლესობას აღენიშნება თირკმელების უკმარისობა, თირკმლის ტუბულოპათია (ფაკონის სინდრომი) ან მდგომარეობები, რომლის დროსაც დიარეა ან მჟავა-ტუტოვანი ბალანსის დარღვევა არის ცნობილი გართულება. დაფიქსირდა მწვავე პანკრეატიტის სერიოზული შემთხვევები, რომლებშიც ნაღველთან დაკავშირებული თანმხლები დაავადებები არ იყო მოხსენებული. როგორც სხვა რკინის პრეპარატების შემთხვევაში, სმენის დაქვეითება და ლინზების დაბინდვა (ადრეული კატარაქტა) იშვიათად აღინიშნებოდა პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ EXJADE-ით.

კრეატინინის კლირენსი ტრანსფუზიით გამოწვეული რკინის გადატვირთვისას
ორ რანდომიზებულ და ოთხ ღია კვლევაში, რომელიც გრძელდებოდა ხუთ წლამდე, 2102 მოზრდილი და პედიატრიული, ბეტა თალასემიის მქონე პაციენტების რეტროსპექტულ მეტა-ანალიზში, ტრანსფუზიით გამოწვეული რკინით გადატვირთულით, რომლებიც მკურნალობდნენ დეფერაზიროქსით, დაფიქსირდა კრეატინინის კლირენსის საშუალო შემცირება: მკურნალობის პირველ წელს ზრდასრულ პაციენტებში - 13.2% (95% CI: -14.4% - 12.1%; n=935) და 9.9% (95% CI: -11.1% -8.6%; n=1.142) პედიატრიულ პაციენტებში. კრეატინინის საშუალო კლირენსის მნიშვნელოვანი შემცირება არ დაფიქსირებულა 250 პაციენტში, რომლებსაც აკვირდებოდნენ ხუთ წლამდე პერიოდში.

კლინიკური კვლევა თალასემიის სინდრომის მქონე პაციენტებში, რომელიც არის დაკავშირებული ტრანსფუზიასთან
ერთწლიან კვლევაში პაციენტებში არატრანსფუზიასთან დაკავშირებული თალასემიის სინდრომით და რკინით გადატვირთულით, საკვლევ პრეპარატთან დაკავშირებული ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენები იყო (10 მგ/კგ/დღეში დისპერსიული ტაბლეტები), დიარეა (9.1%), გამონაყარი (9.1%) და გულისრევა (7.3%). შრატში კრეატინინის და კრეატინინის კლირენსის არანორმალური მაჩვენებლები დაფიქსირდა პაციენტების 5.5% და 1.8%-ში. ღვიძლის ტრანსამინაზების აქტივობის მატება საწყისი დონიდან 2-ჯერ მეტი და ნორმის ზედა ზღვრიდან 5-ჯერ მეტი დაფიქსირდა პაციენტების 1,8%-ში.

დამატებითი ინფორმაცია სპეციალური პოპულაციების შესახებ:
პედიატრიული პოპულაცია:
ორ კლინიკურ კვლევაში, არ იყო გავლენა იმ ბავშვების ზრდაზე და სქესობრივ განვითარებაზე, რომლებიც მკურნალობდნენ დეფერაზიროქსით 5 წლის განმავლობაში (იხ. ნაწილი 4.4).

დიარეა უფრო ხშირად აღინიშნა 2-5 წლის ასაკის პედიატრიულ პაციენტებში, ვიდრე მოზრდილებში. თირკმლის ტუბულოპათია აღინიშნა ბეტა თალასემიის მქონე ბავშვებში და მოზარდებში, რომლებიც მკურნალობდნენ EXJADE-ით. პოსტმარკეტინგულ ანგარიშებში, ბავშვებში დაფიქსირდა ფაკონის სინდრომით გამოწვეული მეტაბოლური აციდოზის მაღალი სიხშირე.

დაფიქსირდა მწვავე პანკრეატიტი, განსაკუთრებით ბავშვებში და მოზარდებში.

საეჭვო გვერდითი რეაქციების შესახებ შეტყობინება

პრეპარატის ავტორიზაციის შემდეგ სავარაუდო გვერდითი რეაქციების შესახებ შეტყობინებას დიდი მნიშვნელობა აქვს. დროული მოხსენება წამლის სარგებლის/რისკის ბალანსის მუდმივი მონიტორინგის საშუალებას იძლევა. ჯანდაცვის პროფესიონალებს მოეთხოვებათ, რომ შეატყობინონ ნებისმიერი საეჭვო გვერდითი რეაქციის შესახებ თურქეთის ფარმაკოვიგილანციის ცენტრს (TÜFAM). (**www.titck.gov.tr; ელ-ფოსტა: tufam@titck.gov.tr; ტელ: 0 800 314 00 08; ფაქსი: 0 312 218 35 99)**

4.9. დოზის გადაჭარბება და მისი მკურნალობა

მწვავე დოზის გადაჭარბების ადრეული ნიშნებია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ეფექტები, როგორიცაა მუცლის ტკივილი, დიარეა, გულისრევა და ღებინება. დაფიქსირდა ღვიძლის და თირკმელების დისფუნქცია, მათ შორის ღვიძლის ფერმენტების და კრეატინინის მომატებული შემთხვევები, რომლებიც შემცირდა მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ. შემთხვევით შეყვანილმა ერთჯერადმა დოზამ 90 მგ/კგ მკურნალობის შემდეგ, გამოიწვია ფანკონის სინდრომის გაუმჯობესება. დეფეროზიროქსის სპეციფიური ანტიდოტი არ არსებობს. დოზის გადაჭარბების სამკურნალოდ შეიძლება გამოყენებულ იქნას სტანდარტული პროცედურები და სამედიცინო საჭიროების შემთხვევაში სიმპტომური თერაპია.

5. ფარმაკოლოგიური თვისებები

5.1. ფარმაკოდინამიკური თვისებები

ფარმაკოთერაპიული ჯგუფი: რკინის ქელატორი (ჩელატორი)

ATC კოდი: V03AC03

მოქმედების მექანიზმი

დეფერასიროქსი არის პერორალურად ეფექტური ქელატორი რკინის (III) მაღალი სელექციურობით. დეფერასიროქსი, რომელიც არის სამკუთხა ლიგანდი და უკავშირდება რკინას მაღალი აფინურობით 2:1 თანაფარდობით, ზრდის ორგანიზმიდან რკინის გამოყოფას ძირითადად განავლით. თუთიისა და სპილენძის მიმართ დაბალი აფინურობით, დეფერაზიროქსი არ იწვევს სისხლში ამ ლითონების დონის სტაბილურობას დაბალ მნიშვნელობებზე.

ფარმაკოდინამიკური ეფექტები

რკინის ბალანსის მეტაბოლურ კვლევაში, რომელიც ჩატარდა რკინით გადატვირთული თალასემიის მქონე ზრდასრული პაციენტებში, EXJADE-ის 10, 20 და 40 მგ/კგ დღეში იწვევდა 0.119, 0.329 და 0.445 მგ რკინის მოცილებას სხეულის წონაზე დღეში.

5.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

ზოგადი მახასიათებლები

აბსორბაცია:

დეფერაზიროქსის ორალური მიღების შემდეგ, პლაზმური მაქსიმალური კონცენტრაციის მისაღწევად საჭირო დროის საშუალო მნიშვნელობა (tmax) არის 1,5-დან 4 საათამდე. დეფერაზიროქსის აბსოლუტური ბიოშეღწევადობა (AUC) EXJADE ტაბლეტებით არის ინტრავენური დოზის 70%. მთლიანი ექსპოზიცია (AUC) დაახლოებით გაორმაგდა მაღალცხიმიან საუზმესთან ერთად მიღებისას (მისი კალორიების 50%-ზე მეტი მოდიოდა ცხიმზე) და გაიზარდა დაახლოებით 50%-ით სტანდარტულ საუზმესთან ერთად მიღებისას. მისი მიღება ჭამამდე 30 წუთით ადრე ნორმალური ან მაღალი ცხიმის შემცველობით, გამოიწვია დეფერაზიროქსის ბიოშეღწევადობის (AUC) ზომიერი (დაახლოებით 13-25%) მატება.

განაწილება:
დეფერასიროქსი ძლიერად (99%) უკავშირდება პლაზმის ცილებს, თითქმის მთლიანად შრატის ალბუმინს; დეფერაზიროქსის განაწილების მოცულობა მცირეა, მოზრდილებში დაახლოებით 14 ლიტრი.

ბიოტრანსფორმაცია:
დეფერასიროქსის მეტაბოლიზმის ძირითადი გზა არის გლუკურონიდაცია, რასაც მოჰყვება გამოყოფა ნაღველთან ერთად. შესაძლებელია გამოვლინდეს ამ მეტაბოლიზმის შედეგად წარმოქმნილი გლუკურონიდატების ნაწლავური დეკონიუგაცია და რეაბსორბცია (ენტეროჰეპატური ცირკულაცია). ჯანმრთელ მოხალისეებში ჩატარებულ კვლევაში, ქოლესტირამინის მიღებამ დეფერასიროქსის ერთჯერადი დოზის შემდეგ გამოიწვია დეფერასიროქსის ექსპოზიციის (AUC) 45%-ით შემცირება. დეფერასიროქსის ძირითადი მეტაბოლური გლუკურონიდაცია განპირობებულია ძირითადად UGT1A1-ით და უფრო ნაკლებად UGT1A3-ით. დეფერასიროქსის CYP450-ს შუამავლობით (ოქსიდაციური) მეტაბოლიზმი ადამიანებში აღინიშნება უმნიშვნელო დონეზე (დაახლოებით 8%). ჰიდროქსიურეა არ აინჰიბირებს დეფერასიროქსის მეტაბოლიზმს in vitro.

ელიმინაცია:
დეფერაზიროქსი და მისი მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან გამოიყოფა ძირითადად (დოზის 84%) განავლით. დეფერაზიროქსისა და მისი მეტაბოლიტების თირკმელებით გამოყოფა უმნიშვნელოა (დოზის 8%). ელიმინაციის ნახევარგამოყოფის პერიოდი (t1/2) მერყეობს საშუალოდ 8-16 საათს შორის. გადამტანები MRP2 და MXR (BCRP) მონაწილეობენ დეფერასიროქსის ნაღვლმდენ გამოყოფაში (ბილიარული ექსკრეციაში).

წრფივობა/არაწრფივობა:
წონასწორულ მდგომარეობაში, დეფერასიროქსის Cmax და AUC0-24სთ მნიშვნელობები იზრდება წრფივად დოზის მატებასთან ერთად. დაგროვების კოეფიციენტი მრავალჯერადი დოზის მიღების შემდეგ არის 1,3-2,3.

ფარმაკოკინეტიკური თვისებები სპეციალურ პოპულაციებში
პედიატრიული პოპულაცია
მოზარდებში (12 - ≤ 17 წლამდე) და ბავშვებში (2 - <12 წლამდე) დეფერაზიროქსის ერთჯერადი და მრავალჯერადი მიღების შემდეგ უფრო დაბალი ზემოქმედება გამოვლინდა, ვიდრე მოზრდილებში. ექვს წლამდე ასაკის ბავშვებში ექსპოზიცია 50%-მდე დაბალია, ვიდრე მოზრდილებში. დეფერაზიროქსის დოზა რეგულირდება თითოეულ პაციენტში თერაპიული პასუხის საფუძველზე და მოსალოდნელია, რომ ეს არ გამოიწვევს რაიმე კლინიკურ შედეგებს.

სქესი:
დეფერაზიროქსის კლირენსი ქალებში 17,5%-ით ნაკლებია, ვიდრე მამაკაცებში. ვინაიდან დეფერაზიროქსის დოზა რეგულირდება თითოეულ პაციენტში თერაპიული პასუხის საფუძველზე, მოსალოდნელია, რომ ეს არ გამოიწვევს რაიმე კლინიკურ შედეგებს.

გერიატრიული მოსახლეობა:
დეფერაზიროქსის ფარმაკოკინეტიკა ხანდაზმულ (65 და უფროსი ასაკის) პაციენტებში არ არის შესწავლილი.

ღვიძლის / თირკმელების უკმარისობა:
დეფერაზიროქსის ფარმაკოკინეტიკა არ არის შესწავლილი თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში. ღვიძლის ტრანსამინაზების დონე, რომელიც 5-ჯერ აღემატება ნორმის ზედა ზღვარს, არ მოქმედებდა დეფერაზიროქსის ფარმაკოკინეტიკაზე.

კლინიკურ კვლევაში 20 მგ/კგ დეფერასიროქსის დისპერსიული ტაბლეტების ერთჯერადი დოზის გამოყენებით, საშუალო ექსპოზიცია (ღვიძლის ნორმალური ფუნქციის მქონე სუბიექტებთან შედარებით), გაიზარდა 16%-ით ღვიძლის მსუბუქი უკმარისობის მქონე პაციენტებში (Child Pugh კლასი A) და 76%-ით პაციენტებში ღვიძლის ზომიერი უკმარისობით (Child Pugh კლასი B). დეფერაზიროქსის საშუალო Cmax გაიზარდა 22%-ით სუბიექტებში ღვიძლის მსუბუქი ან ზომიერი უკმარისობით. ღვიძლის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტში (Child Pugh კლასი C), ექსპოზიცია იყო 2.8-ჯერ მეტი (იხ. ნაწ. 4.2 და 4.4).

5.3. პრეკლინიკური უსაფრთხოების მონაცემები
არაკლინიკურმა მონაცემებმა არ აჩვენეს რაიმე განსაკუთრებული საფრთხე ადამიანებისთვის, უსაფრთხოების ჩვეულებრივი ფარმაკოლოგიური კვლევების, განმეორებითი დოზის ტოქსიკურობის, გენოტოქსიკურობის ან კანცეროგენული პოტენციალის საფუძველზე. ძირითადი ტოქსიკური გამოვლინებებია თირკმლის ტოქსიკურობა და ლინზის დაბინდვა (კატარაქტა). მსგავსი შედეგები დაფიქსირდა ახალშობილებსა და ახალგაზრდა ცხოველებში. ითვლება, რომ თირკმელების ტოქსიკურობა ძირითადად გამოწვეულია რკინის დეფიციტით ცხოველებში, რომლებსაც არ აქვთ წინასწარი რკინით დატვირთვა. ინ ვიტრო გენოტოქსიურობის ტესტები არის უარყოფითი (ეიმსის ტესტი, ქრომოსომული აბერაციის ტესტი) ან დადებითი (V79 სკანირება). დეფერასიროქსი ლეტალური დოზებით, რკინით დატვირთულ ვირთხებში, ძვლის ტვინში, თუმცა არა ღვიძლში გამოიწვია *in vivo* მიკრონუკლეუსების წარმოქმნა. ასეთი ეფექტები ადრე არ ყოფილა დაფიქსირებული რკინით დატვირთულ ვირთხებზე. დეფერასიროქსი არ აღმოჩნდა კანცეროგენული, როდესაც გამოყენებული იყო ვირთხებზე 2-წლიან კვლევაში და p53+/- ჰეტეროზიგოტურ თაგვებზე 6-თვიან კვლევაში. რეპროდუქციული ტოქსიკურობის პოტენციალი შეფასებული იყო ვირთხებსა და კურდღლებში. დეფერასიროქსი არ იყო ტერატოგენული, მაგრამ იწვევდა ჩონჩხის სტრუქტურული ვარიაციების გაზრდის სიხშირეს და მკვდარი ახალშობილების რაოდენობის გაზრდას ორსულ ვირთხებზე მაღალი დოზებით გამოყენებისას. დეფერასიროქსს არ გამოუწვევია შემდგომი ზემოქმედება ნაყოფიერებაზე ან რეპროდუქციაზე.

6. ფარმაცევტული თვისებები
დეფერასიროქსი არის რკინის ქელატორი. დეფერასიროქსი არის თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო ფერის ფხვნილი. მისი მოლეკულური წონაა 373,4.

6.1 დამხმარე ნივთიერებების ჩამონათვალი
ლაქტოზას მონოჰიდრატი
კროსპოვიდონი
მიკროკრისტალური ცელულოზა
პოვიდონი (K30)
ნატრიუმის ლაურილ სულფატი
კოლოიდური სილიციუმის დიოქსიდი
მაგნიუმის სტეარატი

6.2. შეუთავსებლობა
პრეპარატის დისპერსია გაზიან სასმელებსა და რძეში არ არის რეკომენდებული, რადგან ამან შეიძლება გამოიწვიოს ქაფის წარმოქმნა და ნელი დისპერსია.

6.3. ვარგისიანობის ვადა
ვარგისიანობის ვადა 36 თვეა.

6.4. განსაკუთრებული სიფრთხილის ზომები შენახვისას

ინახება ოთახის ტემპერატურაზე 30°C-ზე დაბალ ტემპერატურაზე. შეინახეთ ორიგინალ შეფუთვაში ტენიანობისგან დასაცავად.

6.5. შეფუთვის შიგთავსი

PVC/PE/PVDC, ალუმინის ბლისტერები
28 წყალში ხსნადი ტაბლეტი.

6.6. სამკურნალო პროდუქტის ნარჩენების განადგურება და სხვა სპეციალური ზომები

გამოუყენებელი პროდუქტები ან ნარჩენები უნდა განადგურდეს „სამედიცინო ნარჩენების კონტროლის დებულების“ და „შეფუთვისა და შეფუთვის ნარჩენების კონტროლის წესების“ შესაბამისად.

7. ლიცენზიის მფლობელი

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. სალიცენზიო ნომერი - 122-07

9. პირველი ლიცენზიის თარიღი - 05.03.2007

10. ლიცენზიის განახლების თარიღი -01.12.2015