

UPUTSTVO ZA LEK

Exjade[®], 125 mg, disperzibilne tablete

Exjade[®], 250 mg, disperzibilne tablete

Exjade[®], 500 mg, disperzibilne tablete

deferasiroks

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Vi u tome možete da pomognete prijavljivanjem bilo koje neželjene reakcije koja se kod Vas javi. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija, pogledajte informacije na kraju odeljka 4.

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročit ćete:

1. Šta je lek Exjade i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Exjade
3. Kako se uzima lek Exjade
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Exjade
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Exjade i čemu je namenjen

Šta je lek Exjade

Lek Exjade sadrži aktivnu supstancu koja se zove deferasiroks. To je helator gvožđa koji se koristi za uklanjanje viška gvožđa iz organizma (takođe nazvano preopterećenje gvožđem). Lek Exjade vezuje i uklanja višak gvožđa koji se zatim izbacuje uglavnom putem stolice.

Za šta se lek Exjade koristi

Ponavljana transfuzija krvi može biti neophodna kod pacijenata koji imaju različite vrste anemija (npr. talasemija, srpasta anemija ili mijelodisplastični sindromi (MDS)). Međutim, ponavljane transfuzije krvi mogu dovesti do nagomilavanja previše gvožđa. Ovo se dešava jer krv sadrži gvožđe i Vaše telo ne može prirodnim putem da ukloni višak gvožđa koji dobijate transfuzijom krvi. Kod pacijenata sa talasemijskim sindromima nezavisnim od transfuzije krvi, preopterećenje gvožđem može nastati tokom vremena uglavnom kao posledica povećane resorpcije gvožđa iz hrane usled malog broja krvnih ćelija. Tokom vremena, višak gvožđa može da ošteti važne organe kao što su jetra i srce. Lekovi koji se zovu *helatori gvožđa* koriste se za uklanjanje viška gvožđa i time smanjuju rizik od oštećenja organa.

Lek Exjade je namenjen za terapiju hroničnog preopterećenja gvožđem koje je nastalo kao posledica čestih transfuzija krvi kod pacijenata sa beta-talasemijom major, uzrasta 6 godina i starijih.

Lek Exjade se takođe koristi kada je terapija hroničnog preopterećenja gvožđem deferoksaminom kontraindikovana ili neadekvatna kod pacijenata sa beta-talasemijom major sa preopterećenjem gvožđem koje je nastalo kao posledica povremenih transfuzija krvi, kod pacijenata sa drugim vrstama anemija, i kod dece uzrasta od 2 do 5 godina.

Lek Exjade se takođe koristi kada je lečenje deferoksaminom kontraindikovano ili neadekvatno, u lečenju pacijenata uzrasta 10 godina i starijih koji imaju preopterećenje gvožđem koje je povezano sa talasemijskim sindromima nezavisnim od transfuzija.

2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Exjade

Lek Exjade ne smete uzimati:

- ako ste alergični na deferasiroks ili bilo koju od pomoćnih supstanci leka Exjade (navedenih u delu 6). Ako se ovo odnosi na Vas, **recite Vašem lekaru pre nego što počnete da uzimate lek Exjade**. Ukoliko mislite da ste možda alergični, potražite savet od Vašeg lekara.
- ako imate umereno ili teško oboljenje bubrega.
- ako trenutno uzimate neki drugi lek koji je helator gvožđa.

Lek Exjade se ne preporučuje

- ako ste u uznapređovalom stadijumu mijelodisplastičnog sindroma (MDS; smanjeno stvaranje krvnih ćelija u koštanoj srži) ili imate rak u uznapređovalom stadijumu.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što uzmete lek Exjade:

- ako imate problema sa bubrezima ili jetrom.
- ako imate probleme sa srcem zbog preopterećenja gvožđem.
- ako primetite značajno smanjenje količine mokraće (znak problema sa bubrezima).
- ako dobijete izražen osip, ili dođe do otežanog disanja i vrtoglavice ili do oticanja uglavnom lica i grla (znaci ozbiljne alergijske reakcije, videti takođe odeljak 4 "Moguća neželjena dejstva").
- ako dobijete osip, crvenilo kože, plikove na usnama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, groznicu (znaci ozbiljne kožne reakcije, videti takođe odeljak 4 "Moguća neželjena dejstva").
- ako uporedo osetite pospanost, bol u gornjem desnom delu trbuha, žutilo ili povećanje žutila Vaše kože ili očiju i taman urin (znaci problema sa jetrom).
- ako povraćate krv i/ili imate crne stolice.

- ako često osećate bol u trbuhu, posebno nakon jela ili posle uzimanja leka Exjade.
- ako često osećate gorušicu
- ako imate nizak broj trombocita ili belih krvnih ćelija prema rezultatima krvi.
- ako imate zamagljen vid.
- ako imate proliv ili povraćanje.

Ako se bilo šta od ovoga odnosi na Vas, odmah recite Vašem lekaru.

Praćenje tokom Vaše terapije lekom Exjade

Tokom terapije redovno ćete obavljati preglede krvi i urina. Ovako će se kontrolisati količina gvožđa u Vašem telu (koncentracija *feritina* u krvi) da bi se utvrdilo kako lek Exjade deluje. Putem testova će se pratiti funkcija Vaših bubrega (koncentracija kreatinina u krvi, prisustvo proteina u urinu) i funkcija jetre (koncentracija transaminaza u krvi). Vaš lekar će možda zahtevati da se izvrši biopsija bubrega, ako posumnja na značajno oštećenje bubrega. Možda će takođe biti potrebno snimanje magnetnom rezonancom kako bi se odredila količina gvožđa u Vašoj jetri. Vaš lekar će uzeti u obzir ove testove prilikom odlučivanja koja doza leka Exjade Vam najbolje odgovara i prilikom odlučivanja kada je vreme da prestanete da uzimate lek Exjade.

Iz predostrožnosti tokom terapije svake godine testiraće se Vaš vid i sluh.

Drugi lekovi i lek Exjade

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Ovo se posebno odnosi na:

- druge helatore gvožđa, koji se ne smeju uzimati sa lekom Exjade,
- antacide (lekovi za terapiju gorušice) koji sadrže aluminijum, koje ne treba upotrebljavati u isto vreme u toku dana kada i lek Exjade,
- ciklosporin (koristi se da bi se sprečilo da telo odbaci transplantirani organ ili kod drugih stanja, kao što su reumatoidni artritis ili atopijski dermatitis),
- simvastatin (koristi se za snižavanje holesterola),
- određene lekove protiv bolova ili lekove protiv zapaljenja (npr. acetilsalicilna kiselina (aspirin), ibuprofen, kortikosteroidi),
- oralne bisfosfonate (koriste se za terapiju osteoporoze),
- antikoagulantne lekove (koriste se za sprečavanje zgrušavanja krvi),
- kontraceptivna hormonska sredstva (lekovi za kontrolu rađanja),
- bepridil, ergotamin (koriste se za probleme sa srcem i migrenama),
- repaglinid (koristi se za terapiju šećerne bolesti),
- rifampicin (koristi se za terapiju tuberkuloze),
- fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin (koriste se za terapiju epilepsije),
- ritonavir (koristi se za terapiju HIV infekcije),
- paklitaksel (koristi se za terapiju malignog tumora),
- teofilin (koristi se za terapiju bolesti disajnih organa kao što je astma),
- klozapin (koristi se za terapiju psihijatrijskih oboljenja kao što je shizofrenija),
- tizanidin (koristi se za opuštanje mišića),
- holestiramin (koristi se za snižavanje koncentracije holesterola u krvi).

Mogu biti potrebna dodatna testiranja radi praćenja koncentracije nekih od ovih lekova u krvi.

Stariji pacijenti (starosti 65 godina i stariji)

Pacijenti starosti 65 godina i stariji mogu upotrebljavati lek Exjade u istoj dozi kao i drugi odrasli pacijenti. Stariji pacijenti mogu da oseće više neželjenih dejstava (posebno proliv) nego mlađi pacijenti. Starije pacijente lekar treba pažljivo da prati zbog neželjenih dejstava koja mogu zahtevati podešavanje doze.

Deca i adolescenti

Lek Exjade mogu upotrebljavati deca i adolescenti koji primaju redovne transfuzije krvi uzrasta od 2 ili više godina i deca i adolescentni koji ne primaju redovne transfuzije krvi uzrasta 10 godina i više. Kako pacijent raste, tako će lekar prilagođavati dozu.

Lek Exjade se ne preporučuje deci uzrasta ispod 2 godine.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate da zatrudnite, pitajte Vašeg lekara za savet pre uzimanja ovog leka.

Ne preporučuje se primena leka Exjade tokom trudnoće, osim ako ne postoji jasna potreba za tim.

Ako trenutno uzimate oralne kontraceptive ili koristite kontraceptive u obliku flastera radi sprečavanja trudnoće, treba da koristite dodatnu ili drugačiju vrstu kontracepcije (npr. prezervativ), budući da lek Exjade može da smanji delotvornost oralnih kontraceptiva ili kontraceptiva u obliku flastera.

U toku terapije lekom Exjade ne preporučuje se dojenje.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Ako osetite vrtoglavicu nakon uzimanja leka Exjade, nemojte voziti niti rukovati alatima ili mašinama dok se ponovo ne budete dobro osećali.

Lek Exjade sadrži laktozu

U slučaju intolerancije na pojedine šećere, obratite se Vašem lekaru pre upotrebe ovog leka.

3. Kako se uzima lek Exjade

Terapiju lekom Exjade će nadgledati lekar koji ima iskustva u terapiji preopterećenja gvoždem nastalog zbog transfuzija krvi.

Uvek uzimajte lek Exjade tačno onako kako Vam je propisao Vaš lekar. Ukoliko niste sigurni proverite sa svojim lekarom ili farmaceutom.

Koje doze leka Exjade treba upotrebljavati

Doza leka Exjade za sve pacijente zavisi od telesne mase. Vaš lekar će izračunati dozu koja je Vama potrebna i reći Vam koliko tableta da uzimate svakog dana.

- Uobičajena dnevna doza leka Exjade, disperzibilnih tableta na početku terapije za pacijente koji primaju redovne transfuzije krvi iznosi 20 mg po kilogramu telesne mase. Lekar može da Vam preporuči višu ili nižu početnu dozu na osnovu Vaših individualnih terapijskih potreba.
- Uobičajena početna dnevna doza leka Exjade, disperzibilnih tableta za pacijente koji ne primaju redovne transfuzije krvi je 10 mg po kilogramu telesne mase.
- U zavisnosti od Vašeg odgovora na terapiju, Vaš lekar će Vam možda kasnije podesiti terapiju na višu ili nižu dozu.

- Maksimalna preporučena dnevna doza leka Exjade, disperzibilnih tableta iznosi 40 mg po kilogramu telesne mase za pacijente koji primaju redovne transfuzije krvi, 20 mg po kilogramu telesne mase za odrasle pacijente koji ne primaju redovne transfuzije krvi i 10 mg po kilogramu telesne mase za decu i adolescente koji ne primaju redovne transfuzije krvi.

Deferasiroks postoji i kao film tableta. Ako prelazite sa film tableta na disperzibilne tablete, biće vam potrebno prilagođavanje doze.

Kada da uzimate lek Exjade

- Uzimate lek Exjade jednom dnevno, svaki dan, otprilike u isto vreme.
- Uzimate lek Exjade, disperzibilne tablete na prazan stomak.
- Zatim sačekajte najmanje 30 minuta pre uzimanja bilo kakve hrane.

Takođe ćete se lakše setiti da uzmete tablete ako uzimate lek Exjade svakog dana u isto vreme.

Kako da uzimate lek Exjade:

Stavite tabletu(e) u čašu vode, ili soka od jabuke ili pomorandže (100 do 200 mL).



Mešajte sve dok se tableta(e) potpuno ne raspadne. Tečnost u čaši će izgledati zamućeno.



Popijte svu tečnost iz čaše. Zatim dodajte malo vode ili soka onome što je preostalo u čaši, promućkajte tečnost i to popijte.



Tablete se ne smeju rastvarati u gaziranim pićima ili mleku.

Ne žvacite tablete, ne lomite ih i ne usitnjavajte.

Ne gutajte cele tablete.

Koliko dugo da uzimate lek Exjade

Nastavite sa uzimanjem leka Exjade svakog dana onoliko dugo koliko Vam je to rekao Vaš lekar. Ovo je dugotrajna terapija, koja će možda trajati mesecima ili godinama. Vaš lekar će redovno pratiti Vaše zdravstveno stanje da bi proverio da li terapija ima željeni efekat (videti takođe u delu 2 "Praćenje tokom Vaše terapije lekom Exjade").

Ako imate pitanja u vezi toga koliko dugo da uzimate lek Exjade, porazgovarajte sa Vašim lekarom.

Ako ste uzeli više leka Exjade nego što treba

Ukoliko ste uzeli više leka Exjade nego što bi trebalo ili je neko drugi slučajno uzeo Vaše tablete, odmah razgovarajte sa Vašim lekarom ili idite u bolnicu. Pokažite im svoje pakovanje tableta. Možda će biti potrebno lečenje.

Ako ste zaboravili da uzmete lek Exjade

Ako propustite dozu, uzmite je čim se setite istog dana. Sledeću dozu uzmite prema uobičajenom rasporedu uzimanja leka. Ne uzimajte duplu dozu narednog dana da bi ste nadoknadili zaboravljenu dozu tableta.

Ako naglo prestanete da uzimate lek Exjade

Ne smete prestati da uzimate lek Exjade sve dok Vam to lekar ne kaže. Ukoliko prestanete da uzimate lek Exjade, višak gvožđa se neće više uklanjati iz Vašeg organizma (takođe pogledati gornji odeljak „Koliko dugo da uzimate lek Exjade“).

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek. Većina neželjenih dejstava su blaga do umerena i uglavnom nestaju posle nekoliko dana ili nedelja terapije.

Neka neželjena dejstva mogu biti ozbiljna i ona odmah zahtevaju medicinsko zbrinjavanje.

Ova neželjena dejstva su povremena (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek) ili retka (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek).

- Ako dobijete težak osip, ili dođe do otežanog disanja i vrtoglavice ili do oticanja pretežno lica i grla (znaci ozbiljne alergijske reakcije),
- Ako dobijete težak osip, crvenilo kože, plikove na usnama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, groznicu,
- Ako primetite značajno smanjenje količine mokraće (znak problema sa bubrežima),
- Ako uporedo osetite pospanost, bol u gornjem desnom delu trbuha, žutu prebojenost kože ili povećanje ove prebojenosti Vaše kože ili očiju i taman urin (znaci problema sa jetrom),
- Ako povraćate krv i/ili imate crne stolice,
- Ako često osećate bol u trbuhu posebno nakon jela ili posle uzimanja leka Exjade,
- Ako često osećate gorušicu,
- Ako imate delimičan gubitak vida,
- Ako osetite jak bol u gornjem delu stomaka (pankreatitis),

prestanite da uzimate ovaj lek i odmah se obratite svom lekaru.

Neka neželjena dejstva mogu postati ozbiljna.

Ova neželjena dejstva su povremena

- Ako vam se javi zamućen ili zamagljen vid,
- Ako vam oslabi sluh,

obavestite Vašeg lekara što je pre moguće.

Ostala neželjena dejstva

Veoma česta (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- Poremećaj u testovima bubrežne funkcije.

Česta (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- Gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina, povraćanje, proliv, bol u stomaku, nadimanje, zatvor, poremećaj varenja
- Osip
- Glavobolja
- Poremećaj testova funkcije jetre
- Svrab

- Poremećaj testova mokraće (belančevine u mokraći)

Ako ova neželjena dejstva postanu ozbiljna, javite se svom lekaru.

Povremena (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek)

- Vrtoglavica
- Visoka telesna temperatura
- Bol u grlu
- Oticanje ruku i nogu
- Promena prebojenosti kože
- Uznemirenost
- Poremećaj spavanja
- Zamor

Ako ova neželjena dejstva postanu ozbiljna, javite se svom lekaru.

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

- Smanjenje broja ćelija koje učestvuju u zgrušavanju krvi (trombocitopenija), smanjenje broja crvenih krvnih ćelija (pogoršana anemija), smanjenje broja belih krvnih ćelija (neutropenija), ili smanjenje broja svih vrsta krvnih ćelija (pancitopenija)
- Gubitak kose
- Kamen u bubregu
- Oslabljeno izmokravanje
- Probijanje (perforacija) zida želuca ili creva koje može biti bolno i uzrokovati mučninu
- Jak bol u gornjem delu stomaka (pankreatitis)
- Abnormalna kiselost krvi

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Exajde

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Exjade posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do“. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati na temperaturi do 30 °C u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

Nemojte koristiti ovaj lek ukoliko je pakovanje oštećeno ili na njemu postoje znakovi otvaranja.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Exjade

Lek Exjade sadrži aktivnu supstancu deferasiroks.

Exjade, 125 mg, disperzibilne tablete: jedna tableta sadrži 125 mg deferasiroksa.

Exjade, 250 mg, disperzibilne tablete: jedna tableta sadrži 250 mg deferasiroksa.

Exjade, 500 mg, disperzibilne tablete: jedna tableta sadrži 500 mg deferasiroksa.

Pomoćne supstance su: laktoza, monohidrat; krosповidon tip A; povidon K30; natrijum-laurilsulfat; celuloza, mikrokristalna; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; magnezijum-stearat.

Kako izgleda lek Exjade i sadržaj pakovanja

Disperzibilna tableta.

Exjade, 125 mg, disperzibilne tablete:

Okrugle, ravne tablete fasetiranih ivica bele do svetložute boje, sa utisnutim oznakama J125 na jednoj strani i NVR na drugoj strani.

Približne dimenzije tablete su 12 mm x 3,6 mm.

Exjade, 250 mg, disperzibilne tablete:

Okrugle, ravne tablete, fasetiranih ivica bele do svetložute boje, sa utisnutim oznakama J250 na jednoj strani i NVR na drugoj strani.

Približne dimenzije tablete su 15 mm x 4,7 mm.

Exjade, 500 mg, disperzibilne tablete:

Okrugle, ravne tablete, fasetiranih ivica bele do svetložute boje, sa utisnutim oznakama J500 na jednoj strani i NVR na drugoj strani.

Približne dimenzije tablete su 20 mm x 5,6 mm.

Exjade, 125 mg, 250 mg i 500 mg, disperzibilne tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC- aluminijumski blister, koji sadrži 7 disperzibilnih tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 4 blistera (ukupno 28 disperzibilnih tableta) i

Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)

Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Novi Beograd

Proizvođač:

NOVARTIS PHARMA STEIN AG, Schaffhauserstrasse, Stein, Švajcarska

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Novembar, 2017.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini lekarskog recepta.

Broj i datum dozvole:

Exjade, disperzibilna tableta, 28 x 125 mg: 515-01-01309-17-001 od 06.11.2017.

Exjade, disperzibilna tableta, 28 x 250 mg: 515-01-01311-17-001 od 06.11.2017.

Exjade, disperzibilna tableta, 28 x 500 mg: 515-01-01316-17-001 od 06.11.2017.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Lek Exjade je indikovano za terapiju hroničnog preopterećenja gvoždem koje je nastalo kao posledica čestih transfuzija krvi (≥ 7 mL/kg/mesec koncentrovanih eritrocita) kod pacijenata sa beta talasemijom major, uzrasta 6 godina i starijih.

Lek Exjade je takođe indikovano za terapiju hroničnog preopterećenja gvoždem koje je nastalo kao posledica transfuzija krvi kada je terapija deferoksaminom kontraindikovana ili neadekvatna u sledećim grupama pacijenata:

- kod pedijatrijskih pacijenata sa beta-talasemijom major sa preopterećenjem gvoždem koje je nastalo kao posledica čestih transfuzija krvi (≥ 7 mL/kg/mesec koncentrovanih eritrocita) uzrasta 2 do 5 godina,
- kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa beta-talasemijom major sa preopterećenjem gvoždem koje je nastalo kao posledica povremenih transfuzija krvi (< 7 mL/kg/mesec koncentrovanih eritrocita) uzrasta 2 godine i starijih,
- kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa drugim anemijama uzrasta 2 godine i starijih.

Lek Exjade je takođe indikovano za terapiju hroničnog preopterećenja gvoždem koje zahteva helaciju, kada je terapija deferoksaminom kontraindikovana ili neadekvatna, kod pacijenata uzrasta 10 godina i starijih sa talasemijskim sindromima nezavisnim od transfuzije.

Doziranje i način primene

Terapiju lekom Exjade bi trebalo da započne i vodi lekar sa iskustvom u lečenju hroničnog preopterećenja gvoždem.

Doziranje leka*Preopterećenje gvoždem koje je posledica transfuzija krvi*

Preporučuje se da se terapija započne posle transfuzije od oko 20 jedinica koncentrovanih eritrocita (JKE) (što je oko 100 mL/kg) ili onda kada se, na osnovu kliničkog pregleda, dobije dokaz o postojanju hroničnog preopterećenja gvoždem (na primer feritin u serumu > 1000 mikrograma/L). Doze (u mg/kg) se moraju izračunati i zaokružiti na najbliži ceo broj koji se poklapa sa jačinom tablete.

Cilj terapije helacije gvožđa je da ukloni količinu gvožđa primljenu u transfuziji i ukoliko je to potrebno da smanji postojeće opterećenje gvoždem.

U slučaju prelaska sa film tableta na disperzibilne tablete, doza disperzibilnih tableta bi trebalo da bude veća za 40% od doze film tableta, zaokruženo na najpribližniju celu tabletu.

Odgovarajuće doze za oba farmaceutska oblika su prikazane u tabeli ispod.

Tabela 1 Preporučene doze za preopterećenje gvoždem koje je posledica transfuzija krvi				
	Film tablete	Disperzibilne tablete	Transfuzije	Serumski feritin
Početna doza	14 mg/kg/dan	20 mg/kg/dan	Posle 20 jedinica (oko 100 mL/kg) koncentrovanih eritrocita	ili >1000 mikrograma/L
Alternativna početna doza	21 mg/kg/dan	30 mg/kg/dan	>14 mL/kg/mesečno jedinica koncentrovanih eritrocita (približno >4 jedinice/mesečno za odrasle)	
	7 mg/kg/dan	10 mg/kg/dan	<7 mL/kg/mesečno jedinica koncentrovanih eritrocita (približno <2 jedinice/mesečno za odrasle)	
Za pacijente koji su dobro kontrolisani deferoksaminom	Jedna trećina doze deferoksamina	Polovina doze deferoksamina		
Praćenje				Mesečno
Ciljni opseg				500-1000 mikrograma/L
Koraci podešavanja	Povećanje		>2500 mikrogram/L	
(svakih 3-6 meseci)	3,5 – 7 mg/kg/dan Do 28 mg/kg/dan	5-10 mg/kg/dan Do 40 mg/kg/dan		
	Smanjenje		<2500 mikrogram/L	
	3,5 – 7 mg/kg/dan	5-10 mg/kg/dan		
	Kod pacijenata sa dozom >21 mg/kg/dan - Kada je cilj postignut	Kod pacijenata sa dozom >30 mg/kg/dan		
Maksimalna doza	28 mg/kg/dan	40 mg/kg/dan	500-1000 mikrogram/L	
Razmotriti obustavu terapije			<500 mikrogram/L	

Početna doza

Preporučena početna dnevna doza leka Exjade, disperzibilnih tableta je 20 mg/kg telesne mase.

Primena početne dnevne doze od 30 mg/kg se može razmotriti kod pacijenata kojima je potrebno smanjiti koncentraciju povišenog gvožđa u telu i koji takođe primaju više od 14 mL/kg/mesec koncentrovanih eritrocita (približno > 4 jedinice/mesec za odrasle).

Primena početne dnevne doze od 10 mg/kg se može razmotriti kod pacijenata kojima nije potrebno smanjenje koncentracije gvožđa u telu i koji takođe primaju manje od 7 mL/kg/mesec koncentrovanih

eritrocita (približno < 2 jedinice/mesec za odrasle). Odgovor pacijenta na terapiju se mora pratiti i trebalo bi razmotriti povećanje doze ako nije postignuta zadovoljavajuća efikasnost (videti odeljak *Farmakodinamski podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Kod pacijenata koji su dobro kontrolisani deferoksaminom, za početnu dozu leka Exjade disperzibilnih tableta može se razmotriti polovina doze deferoksamina izražena numerički (npr. pacijenti koji primaju 40 mg/kg/dan deferoksamina tokom 5 dana u nedelji (ili ekvivalentno tome) mogli bi da budu prevedeni na početnu dnevnu dozu leka Exjade, disperzibilnih tableta od 20 mg/kg/dan). Kada se ovo postigne u dnevnoj dozi manjoj od 20 mg/kg telesne mase, mora se pratiti odgovor pacijenta na terapiju i treba razmotriti povećanje doze ako nije postignuta zadovoljavajuća efikasnost (videti odeljak *Farmakodinamski podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Prilagođavanje doze

Preporučuje se da se vrednosti feritina u serumu određuju svakog meseca i da se, ako je potrebno, doza leka Exjade prilagođava na svakih 3 do 6 meseci, na osnovu trenda promene vrednosti feritina u serumu. Prilagođavanje doze može biti postepeno, za po 5 do 10 mg/kg, a najvažnije da se prilagodi odgovoru svakog pacijenta ponaosob, kao i terapijskom cilju (održavanje ili smanjenje opterećenja gvoždem). Kod pacijenata kod kojih nije postignuta adekvatna kontrola sa dozama od 30 mg/kg (npr. vrednosti serumskog feritina su stalno iznad 2500 mikrograma/L i koje ne pokazuju opadajući trend tokom vremena), mogu se razmotriti doze do 40 mg/kg. Trenutno je ograničena dostupnost podataka o efikasnosti i bezbednosti dugotrajne primene leka Exjade, disperzibilnih tableta u dozama iznad 30 mg/kg (264 pacijenata je praćeno prosečno 1 godinu nakon povećanja doze). Ako je postignuta veoma slaba kontrola hemosideroze sa dozama do 30 mg/kg, i daljim povećanjem doze (do maksimalnih 40 mg/kg) se ne postigne zadovoljavajuća kontrola, trebalo bi razmotriti izmenu terapije. Ako se ne postigne zadovoljavajuća kontrola sa dozama iznad 30 mg/kg, terapiju ne treba nastavljati sa tako visokim dozama i kada god je moguće, treba razmotriti izmenu terapije. Ne preporučuje se primena doza iznad 40 mg/kg, jer sa primenom ovih doza postoje samo ograničena iskustva.

Kod pacijenata koji su lečeni dozama većim od 30 mg/kg, treba razmotriti smanjivanje doze u koracima od 5 mg/kg do 10 mg/kg kada je postignuta kontrola (npr. vrednosti serumskog feritina su stalno ispod 2500 mikrograma/L i pokazuju opadajući trend tokom vremena). Kod pacijenata kod kojih je postignuta ciljna vrednost serumskog feritina (obično između 500 i 1000 mikrograma/L), treba razmotriti smanjivanje doze u koracima od 5 mg/kg do 10 mg/kg da bi se održao ciljni opseg vrednosti serumskog feritina. Ukoliko koncentracija feritina u serumu konstantno pada ispod 500 mikrograma/L, treba razmotriti mogućnost obustavljanja terapije (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Talasemijski sindromi koji ne zavise od transfuzija krvi

Helaciju treba započeti samo kada postoji dokaz preopterećenja gvoždem (koncentracija gvožđa u jetri [LIC] ≥ 5 mg Fe/g suvog tkiva jetre ili koncentracija serumskog feritina koja je konstantno preko 800 mikrograma/L). LIC je metoda koja se preferira kod određivanja preopterećenja gvoždem i treba je primeniti kad god je to moguće. Potreban je oprez tokom helacione terapije kako bi se smanjio rizik od prekomerne helacije kod svih pacijenata.

U slučaju prelaska sa film tableta na disperzibilne tablete, doza disperzibilnih tableta treba da bude veća za 40% od doze film tableta, zaokruženo na najpribližniju celu tabletu.

Odgovarajuće doze za oba farmaceutska oblika su prikazane u tabeli ispod.

Tabela 2 Preporučene doze za talasemijske sindrome koji ne zavise od transfuzije krvi

	Film tablete	Disperzibilne tablete	Koncentracija gvožđa u jetri (LIC)*	Serumski feritin
Početna doza	7 mg/kg/dan	10 mg/kg/dan	≥5 mg Fe/g suvog tkiva jetre	ili >800 mikrograma/L
Praćenje				Mesečno
Koraci podešavanja (svakih 3-6 meseci)		Povećanje	≥7 mg Fe/g suvog tkiva jetre	ili >2000 mikrograma/L
	3,5 – 7 mg/kg/dan	5-10 mg/kg/dan		
		Smanjenje	<7 mg Fe/g suvog tkiva jetre	ili ≤2000 mikrograma/L
	3,5 – 7 mg/kg/dan	5-10 mg/kg/dan		
Maksimalna doza	14 mg/kg/dan	20 mg/kg/dan		
	7 mg/kg/dan	10 mg/kg/dan		
		Za odrasle	Nije procinjeno	i ≤2000 mikrograma/L
		Za pedijatrijske pacijente		
Obustava terapije			<3 mg Fe/g suvog tkiva jetre	ili <300 mikrograma/L
Ponovno započinjanje terapije			Ne preporučuje se	

*LIC (engl. *Liver Iron Concentration*) je preferirana metoda za određivanje prepoterećenja gvožđem

Početna doza

Preporučena početna dnevna doza leka Exjade, disperzibilnih tableta kod pacijenata sa talasemijskim sindromima nezavisnim od transfuzije krvi je 10 mg/kg telesne mase.

Prilagođavanje doze

Preporučuje se da se prate koncentracije feritina u serumu svakog meseca. Nakon svakih 3 do 6 meseci terapije, potrebno je razmotriti mogućnost povećanja doze postepeno za po 5 do 10 mg/kg, ukoliko je LIC ≥ 7 mg Fe/g suvog tkiva jetre ili ukoliko je koncentracija serumskog feritina konstantno preko 2000 mikrograma/L i ne pokazuje opadajući trend tokom vremena, i pacijent dobro podnosi lek. Ne preporučuje se primena doza iznad 20 mg/kg, s obzirom na to da nema iskustva sa primenom ovih doza kod pacijenata sa talasemijskim sindromima nezavisnim od transfuzije krvi.

Kod pacijenata kod kojih koncentracija LIC nije utvrđena i kod kojih je koncentracija serumskog feritina ≤2000 mikrograma/L, doza ne sme da pređe 10 mg/kg.

Kod pacijenata kod kojih se doza poveća na >10 mg/kg, preporučuje se smanjenje doze na 10 mg/kg ili manje kada je LIC <7 mg Fe/g suvog tkiva jetre ili je serumski feritin ≤ 2000 mikrograma/L.

Prekid lečenja

Nakon što se postigne zadovoljavajuća koncentracija gvožđa u organizmu (LIC <3 mg Fe/g suvog tkiva jetre ili koncentracija serumskog feritina < 300 mikrograma/L) lečenje je potrebno prekinuti. Nema dostupnih podataka o ponovljenom lečenju pacijenata kod kojih dođe do ponovne akumulacije gvožđa nakon postizanja zadovoljavajuće koncentracije gvožđa u organizmu, pa se zato ponovno lečenje ne preporučuje.

Posebne populacije

Stariji pacijenti (65 godina i više)

Preporuke za doziranje kod starijih pacijenata su iste kao što je opisano u prethodnom delu. U kliničkim studijama, stariji pacijenti su imali češće neželjene reakcije nego mlađi pacijenti (posebno dijareja) i treba ih pažljivo pratiti zbog neželjenih reakcija koje mogu da zahtevaju podešavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Preopterećenje gvoždem koje je posledica transfuzija krvi:

Preporučene doze za pedijatrijske pacijente uzrasta od 2 do 17 godina sa preopterećenjem gvoždem koje je posledica transfuzija krvi iste su kao i za odrasle pacijente. Promene telesne mase pedijatrijskih pacijenata tokom vremena, moraju se uzeti u obzir kada se izračunava doza.

Kod dece uzrasta od 2 do 5 godina sa preopterećenjem gvoždem koje je posledica transfuzije krvi, izloženost leku je niža nego kod odraslih (videti odeljak *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka). U ovoj uzrasnoj grupi će usled toga, možda biti potrebno primeniti više doze nego kod odraslih. Ipak, početna doza mora biti ista kao i kod odraslih, a kasnije se individualno titrira.

Talasemijski sindromi koji ne zavise od transfuzija krvi:

Kod pedijatrijske populacije sa talasemijskim sindromima nezavisnim od transfuzija krvi, doza ne sme biti veća od 10 mg/kg. Kod ovih pacijenata, od velike važnosti je pažljivo praćenje LIC i serumskog feritina kako bi se izbegla prekomerna helacija. Osim mesečnog određivanja serumskog feritina, LIC je potrebno pratiti svaka tri meseca kada je serumski feritin ≤ 800 mikrograma/L.

Deca od rođenja do 23 meseca:

Bezbednost i efikasnost leka Exjade kod dece od rođenja do 23 meseca još uvek nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Lek Exjade nije ispitan kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i kontraindikovano je kod pacijenata sa procenjenim klirensom kreatinina < 60 mL/min (videti odeljke *Kontraindikacije* i *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Lek Exjade se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh Class C). Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh Class B), doza treba da bude značajno smanjena sa naknadnim postepenim povećanjem doze do 50 % (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka) i lek Exjade se mora oprezno primenjivati kod ovih pacijenata. Kod svih pacijenata potrebno je kontrolisati funkciju jetre pre započinjanja terapije, svake dve nedelje u toku prvog meseca terapije i jednom mesečno nakon toga (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Način primene

Za oralnu primenu.

Lek Exjade, disperzibilna tableta mora da se uzima jednom dnevno na prazan stomak, najmanje 30 minuta pre jela, po mogućstvu svakoga dana u isto vreme (videti odeljke *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija* i *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Disperzibilne tablete treba dispergovati mešanjem u čaši vode ili soka od pomorandže ili jabuke (100-200 mL) sve dok se ne dobije fina suspenzija. Nakon što se suspenzija popije, ostatak se mora resuspendovati dodavanjem još malo vode ili soka i popiti. Tablete se ne smeju žvakati, niti gutati cele (videti odeljak *Inkompatibilnost*).

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*.

Kombinovanje sa drugim helatorima gvožđa jer bezbednost ovakvih kombinacija nije utvrđena (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Pacijenti sa procenjenim klirensom kreatinina <60 mL/min.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Bubrežna funkcija

Deferasiroks je ispitivan samo kod pacijenata sa početnim vrednostima serumskog kreatinina u granicama normalnih vrednosti za određeni uzrast.

Tokom kliničkih studija, porast serumskog kreatinina za >33% u ≥ 2 uzastopna slučaja, ponekad iznad gornje granice normalnih vrednosti, javio se kod oko 36% pacijenata. Ovi porasti su bili dozno zavisni. Kod oko dve trećine pacijenata povišeni serumski kreatinin se vratio na nivo ispod 33% bez podešavanja doze. Kod preostale trećine pacijenata povišeni serumski kreatinin nije uvek reagovao na smanjenje doze ili obustavu leka. U nekim slučajevima, samo stabilizacija vrednosti serumskog kreatinina je uočena nakon smanjenja doze. Prijavljeni su slučajevi akutne bubrežne insuficijencije u postmarketinškim praćenjima primene deferasiroksa (videti odeljak *Neželjena dejstva*). U nekim postmarketinškim slučajevima, pogoršanje bubrežne funkcije je dovelo do bubrežne insuficijencije koja je zahtevala privremenu ili trajnu dijalizu.

Uzroci porasta serumskog kreatinina nisu razjašnjeni. Treba obratiti posebnu pažnju na praćenje serumskog kreatinina kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove koji slabe bubrežnu funkciju, i kod pacijenata koji uzimaju visoke doze deferasiroksa i/ili primaju mali broj transfuzija (<7 mL/kg/mesec koncentrovanih eritrocita ili <2 jedinice/mesec za odrasle). Iako u kliničkim studijama nije primećeno povećanje neželjenih događaja na nivou bubrega pri primeni doza leka Exjade, disperzibilnih tableta većih od 30 mg/kg, ne može se isključiti povećani rizik od renalnih neželjenih događaja kada se doza leka Exjade, disperzibilnih tableta poveća iznad 30 mg/kg.

Preporučuje se procena serumskog kreatinina dva puta pre započinjanja terapije. **Serumski kreatinin, klirens kreatinina** (procenjen prema Cockcroft-Gault-u ili MDRD formuli kod odraslih i Schwartz-ovoj formuli kod dece) i/ili nivo cistatina C u plazmi **treba pratiti pre terapije, jednom nedeljno tokom prvog meseca nakon početka terapije ili modifikacije terapije lekom Exjade (uključujući i zamenu formulacije), i jednom mesečno posle toga**. Pacijenti sa prethodnim bubrežnim poremećajima i pacijenti koji primaju lekove koji slabe bubrežnu funkciju mogu biti izloženi većem riziku za pojavu komplikacija. Kod pacijenata kod kojih se pojavi dijareja ili povraćanje treba paziti na održavanje adekvatne hidratacije.

Nakon stavljanja leka u promet bili su prijavljeni slučajevi metaboličke acidoze koja se javljala tokom lečenja deferasiroksom. Većina ovih pacijenata je imala oštećenje funkcije bubrega, bubrežnu tubulopatiju (Fankonijev sindrom) ili dijareju, ili stanja kod kojih je poremećaj acido-bazne ravnoteže poznata komplikacija. U ovoj populaciji potrebno je pratiti acido-baznu ravnotežu kako je klinički indikovano. Potrebno je razmotriti prekid terapije lekom Exjade kod pacijenata kod kojih se javi metabolička acidoza.

Tabela 3 Prilagođavanje doze i obustava terapije kod praćenja bubrežne funkcije

	Serumski kreatinin		Klirens kreatinina
Pre početka terapije	Dvostruko (2x)	i	Jednostruko (1x)
Kontraindikovano			<60 mL/min
Praćenje			

- Prvog meseca nakon početka terapije ili izmene doze (uključujući i zamenu formulacije)	Nedeljno	i	Nedeljno
- U nastavku terapije	Mesečno	i	Mesečno
Smanjenje dnevne doze za 10 mg/kg/dan (formulacija disperzibilna tableta), ako su navedeni bubrežni parametri zabeleženi tokom <i>dve</i> uzastopne posete i ne mogu se povezati sa drugim uzrocima			
Odrasli pacijenti	>33% iznad preterapijskog proseka	i	Opadanje <DGN* (<90 mL/min)
Pedijatrijski pacijenti	> vrednosti GGN** koje odgovaraju uzrastu	i/ili	Opadanje <DGN* (<90 mL/min)
Nakon smanjivanja doze, obustava terapije, ako			
Odrasli i deca	Ostaje >33% iznad preterapijskog proseka	i/ili	Opadanje <DGN* (<90 mL/min)
* DGN – donja granica normalnog opsega ** GGN – gornja granica normalnog opsega			

Terapija se može ponovo započeti u zavisnosti od individualnih kliničkih okolnosti.

Smanjenje doze ili prekid terapije se takođe može razmotriti ako se pojave abnormalnosti u nivoima markera bubrežne tubularne funkcije i/ili ako je klinički indikovano:

- proteinurija (ispitivanje je potrebno sprovesti pre terapije i mesečno nakon toga)
- glikozurija kod osoba koje nemaju dijabetes i niska koncentracija serumskog kalijuma, fosfata, magnezijuma ili urata, fosfaturija, aminoacidurija (pratiti po potrebi).

Bubrežna tubulopatija je uglavnom prijavljivana kod dece i adolescenata obolelih od beta-talasemije koji su na terapiji lekom Exjade.

Pacijente bi trebalo uputiti kod nefrologa, i razmotriti dodatna specijalistička ispitivanja (poput biopsije bubrega) ukoliko se uprkos smanjenju doze ili prekidu terapije pojavi sledeće:

- serumski kreatinin ostaje značajno povišen i
- trajan poremećaj drugog markera bubrežne funkcije (npr. proteinurija, Fankonijev sindrom).

Funkcija jetre

Zabeleženo je povećanje vrednosti dobijenih u funkcionalnim testovima jetre kod pacijenata na terapiji deferasiroksom. U postmarketinškom iskustvu prijavljeni su slučajevi insuficijencije jetre, ponekad sa smrtnim ishodom, kod pacijenata na terapiji deferasiroksom. Najviše izveštaja o insuficijenciji jetre se odnosilo na pacijente sa značajnim oboljenjima uključujući prethodno postojeću cirozu jetre. Ipak, ne može se isključiti uloga deferasiroksa kao doprinosećeg ili pogoršavajućeg faktora (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Preporučljivo je da se serumske transaminaze, bilirubin i alkalna fosfataza provere pre uvođenja terapije, na svake dve nedelje tokom prvog meseca i na dalje jednom mesečno. Terapija lekom Exjade se mora obustaviti ukoliko postoji uporan i progresivan rast vrednosti serumskih transaminaza koji se ne može pripisati drugim uzrocima. Kada se definitivno utvrdi uzrok poremećaja vrednosti testova funkcije jetre ili kada se iste vrte na normalni nivo, može se razmotriti uz oprez ponovno započinjanje terapije sa nižim dozama leka koje se mogu postepeno povećavati.

Lek Exjade se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh Clas C) (videti odeljak *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Tabela 4 Sažetak preporuka za praćenje bezbednosti leka:

Ispitivanje	Učestalost
Serumski kreatinin	Dva puta pre terapije. Nedeljno tokom prvog meseca terapije ili nakon korigovanja doze (uključujući i zamenu formulacije). Nakon toga mesečno.
Klirens kreatinina i/ili cistatin C u plazmi	Pre terapije. Nedeljno tokom prvog meseca terapije ili nakon korigovanja doze (uključujući i zamenu formulacije). Nakon toga mesečno.
Proteinurija	Pre terapije. Nakon toga mesečno.
Ostali markeri tubularne funkcije bubrega (poput glikozurije kod pacijenata koji nisu dijabetičari i niske koncentracije serumskog kalijuma, fosfata, magnezijuma ili urata, fosfaturije, aminoacidurije)	Po potrebi.
Serumske transaminaze, bilirubin, alkalna fosfataza	Pre terapije. Svake 2 nedelje tokom prvog meseca terapije. Nakon toga mesečno.
Ispitivanje sluha i vida	Pre terapije. Nakon toga godišnje.
Telesna masa, visina i polni razvoj	Pre terapije. Godišnje kod pedijatrijskih pacijenata.

Kod pacijenata sa kratkim očekivanim vremenom preživljavanja (npr. visokorizični mijelodisplastični sindrom), naročito kada komorbiditeti mogu da povećaju rizik od neželjenih događaja, korist od leka Exjade može biti ograničena i inferiorna u odnosu na rizik. Kao posledica toga, ne preporučuje se terapija lekom Exjade kod ovih pacijenata.

Neophodan je oprez prilikom primene leka kod starijih pacijenata zbog češće pojave neželjenih reakcija (posebno, dijareje).

Podaci o upotrebi kod dece sa talasemijom koja nije zavisna od transfuzija krvi su veoma ograničeni (videti odeljak *Farmakodinamski podaci* u Sažetku karakteristika leka). Zato je potrebno pažljivo pratiti terapiju lekom Exjade u pedijatrijskoj populaciji kako bi se otkrile neželjene reakcije i pratilo preopterećenje gvoždem. Osim toga, pre primene leka Exjade u terapiji dece sa talasemijom koja nije zavisna od transfuzija krvi kod kojih je došlo do teškog preopterećenja gvoždem, lekar mora biti upoznat sa tim da trenutno nisu poznate posledice dugotrajne izloženosti kod ovih pacijenata.

Gastrointestinalni poremećaji

Kod pacijenata koji su primali deferasiroks, uključujući decu i adolescente, prijavljene su ulceracije i hemoragije u gornjem delu gastrointestinalnog trakta. Kod nekih pacijenata zabeležene su multiple ulceracije (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Prijavljeni su slučajevi ulceracija sa perforacijom digestivnog trakta kao komplikacijom. Takođe su prijavljeni slučajevi gastrointestinalnih hemoragija sa smrtnim ishodom, posebno kod starijih pacijenata koji su imali uznapredovalo hematološko maligno oboljenje i/ili nizak broj trombocita. Lekari i pacijenti treba da budu oprezni zbog znakova i simptoma gastrointestinalnih ulceracija i hemoragija tokom terapije lekom Exjade i odmah započnu dodatnu procenu i terapiju ako se sumnja na ozbiljne gastrointestinalne neželjene reakcije. Treba biti oprezan kod pacijenata koji uzimaju lek Exjade u kombinaciji sa lekovima za koje se zna da imaju ulcerogeni potencijal, kao što su NSAID, kortikosteroidi, ili oralni bisfosfonati, kod pacijenata koji primaju antikoagulantnu terapiju i kod pacijenata sa brojem

trombocita ispod $50000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{L}$) (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Poremećaji kože

U toku terapije lekom Exjade može se javiti osip po koži. Osip se u većini slučajeva spontano povlači. Ukoliko je neophodno da se terapija obustavi, terapija se može ponovo uvesti kada se osip povuče ali sa nižim dozama koje bi se postepeno povećavale. U teškim slučajevima lek se ponovo može uvesti u kombinaciji sa kratkotrajnom terapijom oralnim kortikosteroidima. Nakon stavljanja leka u promet zabeleženi su slučajevi *Stevens-Johnson*-ovog sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN).

Ne može se isključiti rizik od drugih ozbiljnijih kožnih reakcija uključujući DRESS (reakcija na lek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima). Ako se sumnja na SJS ili bilo koju drugu ozbiljnu kožnu reakciju, primenu leka Exjade treba odmah prekinuti i ne sme se ponovno započeti.

Reakcije preosetljivosti

Prijavljivani su slučajevi ozbiljnih reakcija preosetljivosti (kao što su anafilaksa i angioedem) kod pacijenata koji su lećeni deferasiroksom, sa početkom javljanja reakcije, u većini slučajeva, u toku prvog meseca terapije (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Ako se javi ova reakcija, terapiju lekom Exjade treba prekinuti i sprovesti adekvatnu medicinsku intervenciju. Ne sme se ponovo započinjati terapija deferasiroksom kod pacijenata koji su imali reakciju preosetljivosti na lek, zbog rizika od anafilaktičkog šoka (videti odeljak).

Poremećaji oka i uha

Prijavljivani su poremećaji sluha (oslabljen sluh) i vida (zamućenje soćiva) (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Ispitivanje sluha i vida (uključujući pregled oćnog dna (fundoskopiju)) se preporučuju pre zapoćinjanja terapije i kasnije u redovnim vremenskim intervalima (na 12 meseci). Ako se poremećaji uoće tokom terapije, treba razmotriti obustavljanje terapije ili smanjenje doze.

Poremećaji krvi

Postoje postmarketinški izveštaji o leukopeniji, trombocitopeniji ili pancitopeniji (ili pogoršanja ovih citopenija) i pogoršanoj anemiji kod pacijenata na terapiji deferasiroksom. Većina ovih pacijenata su imali prethodno hematološke poremećaje koji su često bili povezani sa insuficijencijom koćtane srći. Ipak ne može se isključiti uloga leka Exjade u nastanku ili pogoršanju ovih pojava. Terapiju lekom Exjade treba prekinuti kod pacijenata kod kojih se pojavi nerazjašnjena citopenija.

Ostala upozorenja

Preporučuje se praćenje koncentracije serumskog feritina jednom mesećno kako bi se procenio odgovor pacijenta na terapiju (videti odeljak *Doziranje i naćin primene*). Ukoliko koncentracija serumskog feritina konstantno pada ispod 500 mikrograma/L (kod preopterećenja gvoćdem koje je posledica transfuzije krvi) ili ispod 300 mikrograma/L (kod talasemijskih sindroma nezavisnih od transfuzije krvi), potrebno je razmotriti prekid terapije.

Rezultate testova serumskog kreatinina, serumskog feritina i serumskih transaminaza treba belećiti i redovno procenjivati trend ovih vrednosti.

U dve klinićeke studije, utvrćeno je da deferasiroks primenjivan tokom 5 godina ne utiće na rast i polni razvoj pedijatrijskih pacijenata (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Mećutim, potrebne su opće mere predostroćnosti u voćenju pedijatrijskih pacijenata sa preopterećenjem gvoćdem kao posledice transfuzije krvi, u vidu merenja telesne mase, visine i praćenja njihovog polnog razvoja pre terapije i u redovnim vremenskim intervalima (svakih 12 meseci).

Poremećaj funkcije srca je poznata komplikacija tećkog opterećenja gvoćdem. Zbog toga se kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji lekom Exjade mora kontrolisati funkcija srca.

Sadržaj laktoze

Exjade, disperzibilna tableta sadrići laktozu.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Bezbednost primene deferasiroksa u kombinaciji sa drugim helatorima gvožđa nije ustanovljena. Zbog toga se ne sme kombinovati sa drugim helatorima gvožđa (videti odeljak *Kontraindikacije*).

Interakcija sa hranom

Bioraspoloživost deferasiroksa bila je u različitom stepenu povećana kada je lek uzet zajedno sa hranom. Zbog toga, lek Exjade, disperzibilna tableta mora da se uzima na prazan stomak, najmanje 30 minuta pre uzimanja hrane, a po mogućnosti svakog dana u isto vreme (videti odeljke *Doziranje i način primene* i *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Lekovi koji mogu da smanje sistemsku izloženost leku Exjade

Metabolizam deferasiroksa zavisi od UGT enzima. U studiji sprovedenoj kod zdravih dobrovoljaca, istovremena primena deferasiroksa (pojedinačna doza od 30 mg/kg u formulaciji disperzibilne tablete) i snažnog UGT induktora, rifampicina (ponavljana doza od 600 mg/dnevno) dovela je do smanjenja izloženosti deferasiroksu za 44% (90% CI: 37%-51%). Zbog toga istovremena primena leka Exjade i snažnog UGT induktora (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton, ritonavir) može dovesti do smanjenja efikasnosti leka Exjade. Treba pratiti koncentraciju serumskog feritina kod pacijenta za vreme i posle istovremene primene, i prilagođavati dozu leka Exjade ukoliko je potrebno.

Holestiramin je značajno smanjio izloženost deferasiroksu u mehanističkoj studiji sprovedenoj radi određivanja stepena enterohepatičke recirkulacije (engl. *enterohepatic recycling*) (videti odeljak *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Interakcija sa midazolamom i drugim lekovima koji se metabolišu putem CYP3A4

U studiji kod zdravih dobrovoljaca, istovremena primena deferasiroksa disperzibilnih tableta i midazolama (CYP3A4 probni supstrat) dovelo je do smanjenja izloženosti midazolamu za 17% (90% CI: 8% - 26%). U kliničkim okolnostima, ovaj efekat može da bude jače izražen. Prema tome, zbog mogućeg smanjenja efikasnosti, neophodan je oprez kada se deferasiroks primenjuje istovremeno sa lekovima koji se metabolišu preko CYP3A4 (npr. ciklosporin, simvastatin, hormonski kontraceptivi, bepridil, ergotamin).

Interakcija sa repaglinidom i drugim lekovima koji se metabolišu putem CYP2C8

U studiji sprovedenoj kod zdravih dobrovoljaca, prilikom istovremene primene deferasiroksa kao umerenog CYP2C8 inhibitora (30 mg/kg/dnevno, u formulaciji disperzibilne tablete) sa repaglinidom, supstratom za CYP2C8, datog u pojedinačnoj dozi od 0,5 mg, došlo je do povećanja vrednosti PIK repaglinida za oko 2,3 puta (90% CI [2,03-2,63]), i C_{max} za oko 1,6 puta (90%CI [1,42-1,84]). S obzirom na to da interakcija nije ustanovljena sa dozama iznad 0,5 mg repaglinida, trebalo bi izbegavati istovremenu primenu deferasiroksa sa repaglinidom. Ako je istovremena primena neophodna, potrebno je pažljivo pratiti kliničko stanje pacijenta i koncentraciju glukoze u krvi (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Ne može se isključiti ni interakcija između deferasiroksa i drugih supstrata za CYP2C8 kao što je paklitaksel.

Interakcija sa teofilinom i drugim lekovima koji se metabolišu putem CYP1A2

U studiji sprovedenoj kod zdravih dobrovoljaca, prilikom istovremene primene deferasiroksa kao CYP1A2 inhibitora (ponavljane doze od 30 mg/kg/dan, u formulaciji disperzibilne tablete) i teofilina, supstrata za CYP1A2 (pojedinačna doza od 120 mg) došlo je do povećanja vrednosti PIK teofilina za 84% (90% CI: 73% do 95%). Vrednost C_{max} nakon primene pojedinačne doze nije promenjena, ali povećanje C_{max} teofilina se očekuje pri hroničnoj primeni leka. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena deferasiroksa i teofilina. Ako se deferasiroks i teofilin koriste istovremeno, treba pratiti koncentraciju teofilina i treba razmotriti smanjenje doze teofilina. Interakcije između deferasiroksa i drugih supstrata za CYP1A2 se ne mogu isključiti. Za lekove koji se uglavnom metabolišu preko CYP1A2 a koji imaju uzak terapijski indeks (npr. klozapin, tizanidin), treba primenjivati iste preporuke kao i za teofilin.

Ostale informacije

Istovremena primena deferasiroksa i antacida koji sadrže aluminijum nije zvanično ispitivana. Iako deferasiroks ima manji afinitet za aluminijum nego za gvožđe, ne preporučuje se primena deferasiroks tableta zajedno sa antacidima koji sadrže aluminijum.

Istovremena primena deferasiroksa sa lekovima za koje se zna da imaju ulcerogeni potencijal, kao što su NSAID (uključujući velike doze acetilsalicilne kiseline), kortikosteroidi ili oralni bisfosfonati može povećati rizik od gastrointestinalne toksičnosti (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Istovremena primena deferasiroksa sa antikoagulansima takođe može da poveća rizik od pojave gastrointestinalne hemoragije. Neophodno je pažljivo kliničko praćenje prilikom istovremene primene deferasiroksa sa ovim lekovima.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka vezanih za uticaj deferasiroksa na trudnoću. Ispitivanja na životinjama su pokazala izvesnu reproduktivnu toksičnost pri dozama koje su bile toksične za majku (videti odeljak *Preklinički podaci o bezbednosti leka* u Sažetku karakteristika leka). Nije poznat mogući rizik za ljude.

Kao mera opreza, ne preporučuje se upotreba leka Exjade u trudnoći osim ukoliko je to zaista neophodno.

Lek Exjade može da smanji efikasnost hormonskih kontraceptiva (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*). Ženama u reproduktivnom periodu se preporučuje da koriste dodatne ili alternativne nehormonske metode kontracepcije dok uzimaju lek Exjade.

Dojenje

U studijama na životinjama otkriveno je da se deferasiroks brzo i u velikoj meri izlučuje u majčino mleko. Nije zapaženo delovanje na potomstvo. Nije poznato da li se deferasiroks izlučuje u humano mleko. Dojenje se ne preporučuje tokom uzimanja leka Exjade.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o uticaju na plodnost kod ljudi. Kod životinja, nisu pronađeni neželjeni efekti na plodnost mužjaka i ženki (videti odeljak *Preklinički podaci o bezbednosti leka* u Sažetku karakteristika leka).

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Exjade ima minimalni uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. Pacijenti kod kojih se javi povremena neželjena reakcija kao što je vrtoglavica treba da budu oprezni dok voze ili rukuju mašinama (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće reakcije opisane u toku hronične terapije deferasiroks disperzibilnim tabletama kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata obuhvataju poremećaje gastrointestinalnog trakta (uglavnom mučnina, povraćanje, dijareja ili bol u abdomenu) i osip po koži. Dijareja se češće prijavljuje kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do 5 godina i kod starijih pacijenata. Ove reakcije zavise od primenjene doze, uglavnom su blage do umerene, prolazne i u većini slučajeva se povlače iako se nastavi sa terapijom.

Tokom kliničkih studija, dozno zavisni porast vrednosti serumskog kreatinina se javio kod oko 36% pacijenata, mada je kod većine od njih ostao u normalnom opsegu. Smanjenja u srednjoj vrednosti klirensa kreatinina zabeležena su i kod pedijatrijskih i kod odraslih pacijenata sa beta-talasemijom i preopterećenjem gvožđem tokom prve godine terapije, ali postoji dokaz da se on ne smanjuje dalje u narednim godinama terapije. Prijavljivana su povećanja vrednosti transaminaza jetre. Preporučuje se pravljenje rasporeda

bezbednosnog praćenja parametara bubrega i jetre. Poremećaji sluha (slabiji sluh) i vida (zamućenja sočiva) su povremeni, i takođe se preporučuju godišnji kontrolni pregledi (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su rangirane prema sledećoj konvenciji: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retke ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, redosled neželjenih reakcija dat je prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 5

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Nepoznata učestalost:	pancitopenija ¹ , trombocitopenija ¹ , pogoršana anemija ¹ neutropenija ¹
Poremećaji imunskog sistema	
Nepoznata učestalost:	reakcije preosetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i angioedem) ¹
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Nepoznata učestalost:	metabolička acidoza ¹
Psihijatrijski poremećaji:	
Povremeno:	anksioznost, poremećaj sna
Poremećaji nervnog sistema:	
Često:	glavobolja
Povremeno:	vertoglavica
Poremećaji oka:	
Povremeno:	katarakta, makulopatija
Retko:	optički neuritis
Poremećaji uha i labirinta	
Povremeno:	gluvoća
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Povremeno:	laringealni bol
Gastrointestinalni poremećaji	
Često:	dijareja, konstipacija, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, abdominalna distenzija, dispesija
Povremeno:	gastrointestinalna hemoragija, ulkus želuca (uključujući multiple ulkuse), duodenalni ulkus, gastritis
Retko:	ezofagitis
Nepoznata učestalost:	gastrointestinalna perforacija ¹ , akutni pankreatitis ¹
Hepatobilijarni poremećaji	
Često:	porast vrednosti transaminaza
Povremeno:	hepatitis, holecistitisa
Nepoznata učestalost:	insuficijencija jetre ¹
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često:	osip, svrab

Povremeno:	poremećaj pigmentacije
Nepoznata učestalost:	<i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> ¹ , hipersenzitivni vaskulitis ¹ , urtikarija ¹ , multififormni eritem ¹ , alopecija ¹ , toksična epidermalna nekroliza (TEN) ¹
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Veoma često:	porast vrednosti kreatinina u krvi
Često:	proteinurija
Povremeno:	poremećaj renalnih tubula (stečeni Fankonijev sindrom), glikozurija
Nepoznata učestalost:	akutna bubrežna insuficijencija ¹ , tubulointersticijalni nefritis ¹ , nefrolitijaza ¹ , bubrežna tubularna nekroza ¹
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Povremeno:	pireksija, edem, zamor

¹ Neželjene reakcije prijavljene tokom postmarketinškog iskustva. One su prikupljene iz spontanijh prijava za koje nije uvek moguće pouzdano utvrditi učestalost ili uzročnu povezanost sa izloženošću leku.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Žučni konkrementi i poremećaji žučnih puteva su zabeleženi kod oko 2% pacijenata. Porast vrednosti transaminaza jetre kao neželjena reakcija prijavljena je kod oko 2% pacijenata. Porast transaminaza za više od deset puta u odnosu na normalne vrednosti, koji bi ukazivao na hepatitis, bio je povremen (0,3%). U postmarketinškom iskustvu, insuficijencija jetre, ponekad sa smrtnim ishodom, prijavljivana je kod pacijenata na terapiji deferasiroksom u formulaciji disperzibilnih tableta, naročito kod pacijenata sa prethodno postojećom cirozom jetre (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Nakon stavljanja leka u promet bili su prijavljeni slučajevi metaboličke acidoze. Većina ovih pacijenata je imala oštećenje funkcije bubrega, bubrežnu tubulopatiju (Fankonijev sindrom) ili dijareju, ili stanja kod kojih je poremećaj acido-bazne ravnoteže poznata komplikacija (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Slučajevi ozbiljnog akutnog pankreatitisa su zabeleženi bez dokumentovanog postojećeg oboljenja žučnih puteva. Kao i kod ostalih terapija helatorima gvožđa, povremeno su bili zapaženi gubitak sluha pri visokim frekvencama i zamućenje sočiva (rana katarakta) kod pacijenata koji su lečeni deferasiroksom (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Klirens kreatinina kod preopterećenja gvožđem koje je posledica transfuzija krvi

U retrospektivnoj meta analizi sprovedenoj kod 2102 odrasla i pedijatrijska pacijenta sa beta talasemijom i preopterećenjem gvožđem usled transfuzija krvi lečenih deferasiroks disperzibilnim tabletama u okviru dve randomizovane i četiri otvorene kliničke studije u trajanju do pet godina, srednja vrednost klirensa kreatinina opala je za 13,2% kod odraslih pacijenata (95 % CI: -14,4% do -12,1%; n=935) i 9,9% (95 % CI: -11,1% do -8,6%; n=1142) kod pedijatrijskih pacijenata tokom prve godine terapije. Kod 250 pacijenata koji su praćeni tokom pet godina, nije bilo zabeleženo dalje smanjenje srednjih vrednosti klirensa kreatinina.

Klinička studija kod pacijenata sa talasemijskim sindromima koji ne zavise od transfuzija krvi

U jednogodišnjoj studiji kod pacijenta sa talasemijskim sindromima koji ne zavise od transfuzija krvi i sa preopterećenjem gvožđem (disperzibilne tablete u dozi od 10 mg/kg/dan), najčešće neželjene reakcije povezane sa primenom leka su bile dijareja (9,1%), osip (9,1%) i mučnina (7,3%). Zabeležen je poremećaj vrednosti serumskog kreatinina kod 5,5% pacijenata, i klirensa kreatinina kod 1,8% pacijenata. Porast vrednosti transaminaza jetre 2 puta veći od početnih vrednosti i 5 puta veći od gornje granice normalnih vrednosti su zabeleženi kod 1,8% pacijenata.

Pedijatrijska populacija

U dve kliničke studije, nije zabeležen uticaj na rast i polni razvoj pedijatrijskih pacijenata lečenih deferasiroksom u trajanju do 5 godina (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Dijareja je češće prijavljivana kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do 5 godina nego kod starijih pacijenata.

Bubrežna tubulopatija je uglavnom prijavljivana kod dece i adolescenata sa beta-talasemijom koji su lečeni deferasiroksom. U postmarketinškim izveštajima, visok procenat slučajeva metaboličke acidoze se javio kod dece u sklopu Fankonijevog sindroma.

Prijavljivan je akutni pankreatitis, naročito kod dece i adolescenata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Slučajevi predoziranja (2 do 3 puta više od propisane doze u toku nekoliko nedelja) su bili prijavljivani. U jednom slučaju, ovo je dovelo do supkliničkog hepatitisa koji se povukao posle prekida terapije. Pojedinačne doze od 80 mg/kg deferasiroks disperzibilnih tableta kod pacijenata sa talasemijom kod kojih postoji preopterećenje gvožđem dovele su do blage mučnine i dijareje.

Akutni znaci predoziranja mogu da uključe mučninu, povraćanje, glavobolju i dijareju. Predoziranje se može lečiti izazivanjem povraćanja ili gastričnom lavezom kao i simptomatskom terapijom.

Lista pomoćnih supstanci

laktoza, monohidrat;
krospovidon tip A;
celuloza, mikrokristalna;
povidon K30;
natrijum-laurilsulfat;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat.

Inkompatibilnost

Ne preporučuje se dispergovanje u pićima koja sadrže ugljendioksid ili u mleku zbog pravljenja pene i spore disperzije.

Rok upotrebe

3 godine.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC- aluminijumski blister, koji sadrži 7 disperzibilnih tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 4 blistera (ukupno 28 disperzibilnih tableta) i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.