

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. Bezeichnung der Arzneimittel

EXJADE® 125 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
EXJADE® 250 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
EXJADE® 500 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 125 mg Deferasirox.
1 Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 250 mg Deferasirox.
1 Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 500 mg Deferasirox.

Sonstige Bestandteile:

1 Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 136 mg/272 mg/544 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

EXJADE 125 mg

Cremefarbene, runde, flache Tabletten mit abgerundeten Kanten und Prägung (NVR auf einer Seite und J 125 auf der anderen Seite).

EXJADE 250 mg

Cremefarbene, runde, flache Tabletten mit abgerundeten Kanten und Prägung (NVR auf einer Seite und J 250 auf der anderen Seite).

EXJADE 500 mg

Cremefarbene, runde, flache Tabletten mit abgerundeten Kanten und Prägung (NVR auf einer Seite und J 500 auf der anderen Seite).

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

EXJADE ist angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (≥ 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat) bei Patienten mit Beta-Thalassämia major im Alter von 6 Jahren und älter.

EXJADE ist auch angezeigt zur Behandlung der chronischen, transfusionsbedingten Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei folgenden Patientengruppen kontraindiziert oder unangemessen ist:

- bei Patienten im Alter zwischen 2 und 5 Jahren mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (≥ 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat),
- bei Patienten im Alter von 2 Jahren oder älter mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund seltener Trans-

fusionen (< 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat),

- bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit anderen Anämien.

EXJADE ist auch angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen im Alter von 10 Jahren und älter, die eine Chelat-Therapie benötigen, kontraindiziert oder unangemessen ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit EXJADE sollte von Ärzten eingeleitet und fortgeführt werden, die Erfahrung mit der Behandlung der chronischen Eisenüberladung haben.

Dosierung – transfusionsbedingte Eisenüberladung

Es wird empfohlen, dass die Behandlung nach der Transfusion von etwa 20 Einheiten Erythrozytenkonzentrat (EK) (ca. 100 ml/kg) oder bei klinischem Hinweis auf eine chronische Eisenüberladung (z. B. Serumferritin > 1.000 µg/l) begonnen wird. Die Dosierung (in mg/kg) muss errechnet und auf die nächste verfügbare Tablettenstärke gerundet werden.

Die Ziele der Eisenchelattherapie bestehen in der Entfernung der Eisenmenge, die transfundiert wird, und, wenn erforderlich, in der Reduzierung der vorhandenen Eisenüberladung.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

Initialdosierung

Die empfohlene initiale Tagesdosis von EXJADE beträgt 20 mg/kg Körpergewicht.

Eine initiale Tagesdosis von 30 mg/kg kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen eine Reduktion erhöhter Eisenspiegel im Körper erforderlich ist und die außerdem mehr als 14 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat (etwa > 4 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen) erhalten.

Eine initiale Tagesdosis von 10 mg/kg kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen keine Reduktion der Eisenspiegel im Körper erforderlich ist und die außerdem weniger als 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat (etwa < 2 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen) erhalten. Das Ansprechen des Patienten muss überwacht werden und eine Dosiserhöhung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn keine ausreichende Wirkung erreicht wird (siehe Abschnitt 5.1).

Für Patienten, die bereits gut auf die Behandlung mit Deferoxamin eingestellt sind, sollte eine Anfangsdosis von EXJADE in Erwägung gezogen werden, die numerisch der Hälfte der Dosis von Deferoxamin entspricht (z. B. könnte ein Patient, der 40 mg/kg/Tag Deferoxamin an 5 Tagen in der Woche [oder eine äquivalente Dosis] erhält, auf eine tägliche Anfangsdosis von 20 mg/kg/Tag EXJADE umgestellt werden). Wenn daraus eine tägliche Dosis unter 20 mg/kg Körpergewicht resultiert, muss das Ansprechen des Patienten überwacht werden und eine Dosiserhöhung sollte in Erwägung gezogen werden, falls keine ausreichende Wirkung erreicht wird (siehe Abschnitt 5.1).

Dosisanpassung

Es wird empfohlen, das Serumferritin einmal monatlich zu bestimmen und die EXJADE-Dosis, sofern erforderlich, alle 3 bis 6 Monate entsprechend dem Trend des Serumferritins anzupassen. Dosisanpassungen können in Schritten von 5 bis 10 mg/kg vorgenommen werden und sind an dem individuellen Ansprechen des Patienten und dem therapeutischen Ziel (Aufrechterhaltung oder Reduktion des Eisenspiegels) auszurichten. Bei Patienten, die mit einer Dosierung von 30 mg/kg einen nicht ausreichenden Therapieerfolg zeigen (z. B. Serumferritinspiegel dauerhaft über 2.500 µg/l und ohne abnehmenden Trend im zeitlichen Verlauf), können Dosierungen von bis zu 40 mg/kg in Erwägung gezogen werden. Die Verfügbarkeit von Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit beim Einsatz von EXJADE in Dosierungen über 30 mg/kg ist derzeit begrenzt (264 Patienten wurden nach Dosissteigerung durchschnittlich ein Jahr beobachtet). Falls nur ein unzureichendes Ansprechen der Hämochromatose mit Dosierungen bis 30 mg/kg erzielt werden kann, führt eine weitere Dosissteigerung (bis zu einem Maximum von 40 mg/kg) möglicherweise nicht zu einem ausreichenden Ansprechen und alternative Behandlungsmethoden sollten in Betracht gezogen werden. Falls nur ein unzureichendes Ansprechen mit Dosierungen über 30 mg/kg erreicht wird, sollte die Behandlung mit diesen Dosierungen nicht weitergeführt werden und, wann immer möglich, sollten alternative Behandlungsmethoden in Betracht gezogen werden. Dosierungen über 40 mg/kg werden nicht empfohlen, weil mit Dosierungen über diesem Bereich nur begrenzte Erfahrungen vorliegen.

Bei Patienten, die mit höheren Dosierungen als 30 mg/kg behandelt werden, sollte eine Dosisreduktion in Schritten von 5 bis 10 mg/kg in Betracht gezogen werden, sobald ein Therapieerfolg erzielt wurde (z. B. Serumferritin dauerhaft unter 2.500 µg/l mit abnehmendem Trend im zeitlichen Verlauf). Bei Patienten, deren Serumferritinspiegel den gewünschten Wert erreicht hat (üblicherweise zwischen 500 und 1.000 µg/l), sollten Dosisreduzierungen in Schritten von 5 bis 10 mg/kg erwogen werden, um den Serumferritinspiegel innerhalb des Zielbereichs aufrecht zu erhalten. Wenn das Serumferritin dauerhaft unter 500 µg/l fällt, sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung – nicht-transfusionsabhängige Thalassämie-Syndrome

Eine Chelat-Therapie sollte nur dann eingeleitet werden, wenn Anzeichen einer Eisenüberladung vorliegen (Lebereisenzkonzentration [LIC] ≥ 5 mg Fe/g Trockengewicht [TG] oder dauerhafte Serumferritin-Werte > 800 µg/l). LIC ist die bevorzugte Methode, um die Eisenüberladung zu bestimmen, und sollte soweit verfügbar verwendet werden. Bei allen Patienten sollte eine Chelat-Therapie mit Vorsicht durchgeführt werden, um das Risiko einer Überchelatierung zu minimieren.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

Tabelle 1 Empfohlene Dosierungen bei transfusionsbedingter Eisenüberladung

	Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Transfusionen		Serumferritin
Initialdosis	20 mg/kg/Tag	Nach 20 Einheiten EK (ca. 100 ml/kg)	oder	> 1.000 µg/l
Alternative Initialdosen	30 mg/kg/Tag	>14 ml/kg/Monat von EK (ca. > 4 Einheiten/Monat bei Erwachsenen)		
	10 mg/kg/Tag	<7 ml/kg/Monat von EK (ca. < 2 Einheiten/Monat bei Erwachsenen)		
	Die Hälfte der Deferoxamin-Dosis für Patienten, die gut auf die Behandlung mit Deferoxamin eingestellt sind			
Überwachung				Monatlich
Zielbereich				500–1.000 µg/l
Anpassungsschritte (alle 3–6 Monate)	Dosissteigerung 5–10 mg/kg/Tag – Bis zu 40 mg/kg/Tag			> 2.500 µg/l
	Dosisreduktion 5–10 mg/kg/Tag – Bei Patienten, die mit Dosen > 30 mg/kg/Tag behandelt wurden – Sobald Zielbereich erreicht ist			< 2.500 µg/l 500–1.000 µg/l
Maximaldosis	40 mg/kg/Tag			
Unterbrechung erwägen				< 500 µg/l

Tabelle 2 Empfohlene Dosierungen bei nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen

	Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Lebereisenkonzentration (LIC)*		Serumferritin
Initialdosis	10 mg/kg/Tag	≥ 5 mg Fe/g TG	oder	> 800 µg/l
Überwachung				Monatlich
Anpassungsschritte (alle 3–6 Monate)	Dosissteigerung 5–10 mg/kg/Tag	≥ 7 mg Fe/g TG	oder	> 2.000 µg/l
	Dosisreduktion 5–10 mg/kg/Tag	< 7 mg Fe/g TG	oder	≤ 2.000 µg/l
Maximaldosis	20 mg/kg/Tag			
	10 mg/kg/Tag Bei Erwachsenen Bei Kindern und Jugendlichen	nicht untersucht	und	≤ 2.000 µg/l
Unterbrechung		< 3 mg Fe/g TG	oder	< 300 µg/l
Wiederholung der Behandlung	Nicht empfohlen			

* LIC (liver iron concentration) ist die bevorzugte Methode, um die Eisenüberladung zu bestimmen.

Initialdosis

Die empfohlene initiale Tagesdosis von EXJADE bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen beträgt 10 mg/kg Körpergewicht.

Dosisanpassung

Es wird empfohlen, das Serumferritin monatlich zu bestimmen. Nach jeweils 3 bis 6 Monaten Behandlungsdauer sollte beim Patienten eine schrittweise Dosiserhöhung um 5 bis 10 mg/kg in Betracht gezogen werden, wenn die Lebereisenkonzentration ≥ 7 mg Fe/g TG oder wenn das Serumferritin dauerhaft > 2.000 µg/l ist und kein Abwärtstrend zu sehen ist und der Patient das Arzneimittel gut verträgt. Dosierungen über 20 mg/kg werden nicht empfohlen, weil mit Dosierungen über diesem Bereich bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen keine Erfahrungen vorliegen.

Bei Patienten, bei denen keine Lebereisenbestimmung durchgeführt wurde und die ein Serumferritin ≤ 2.000 µg/l haben, sollte die Dosierung 10 mg/kg nicht überschritten werden.

Bei Patienten, deren Dosis auf mehr als 10 mg/kg erhöht wurde, wird bei einer Lebereisenkonzentration < 7 mg Fe/g TG oder einem Serumferritin von ≤ 2.000 µg/l eine Dosisreduktion auf 10 mg/kg oder weniger empfohlen.

Abbruch der Behandlung

Sobald ein zufriedenstellender Körpereisen Spiegel erreicht wurde (Lebereisenkonzentration < 3 mg Fe/g TG oder Serumferritin < 300 µg/l), sollte die Behandlung abgebrochen werden. Es gibt keine Daten über eine wiederholte Behandlung von Patienten, bei denen die Eisenspiegel wieder anstiegen nachdem zufriedenstellende Körpereisen Spiegel erreicht wurden. Deshalb kann eine erneute Behandlung nicht empfohlen werden.

Besondere Patientenpopulationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten entsprechen den oben beschriebenen. In klinischen Studien erlitten ältere Patienten häufiger Nebenwirkungen als jüngere Patienten (insbesondere Diarrhö) und sollten hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen, die eventuell eine Dosisan-

passung erforderlich machen, engmaschig kontrolliert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren mit transfusionsbedingter Eisenüberladung entsprechen denen für Erwachsene. Änderungen des Körpergewichts der pädiatrischen Patienten im Laufe der Zeit müssen bei der Dosisberechnung in Betracht gezogen werden.

Bei Kindern mit transfusionsbedingter Eisenüberladung im Alter zwischen 2 und 5 Jahren ist die Bioverfügbarkeit geringer als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.2). Bei dieser Altersgruppe können daher höhere Dosen als bei Erwachsenen erforderlich sein. Trotzdem sollte die Initialdosis die gleiche sein wie bei Erwachsenen, gefolgt von individueller Dosisanpassung.

Bei pädiatrischen Patienten mit nicht-transfusionsbedingten Thalassämie-Syndromen sollte die Dosierung 10 mg/kg nicht überschreiten. Bei diesen Patienten ist eine engmaschige Überwachung von LIC und Serumferritin erforderlich, um eine Überchelle-

lung zu vermeiden. Zusätzlich zu den monatlichen Serumferritin-Bestimmungen sollte LIC alle drei Monate bei diesen Patienten überwacht werden, wenn der Serumferritinspiegel $< 800 \mu\text{l}$ ist.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EXJADE bei Kindern von der Geburt bis zum Alter von 23 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

EXJADE wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht und ist bei Patienten mit einer Kreatininclearance $< 60 \text{ ml/min}$ kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

EXJADE wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht empfohlen. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) sollte die Dosis deutlich reduziert werden, gefolgt von einer schrittweisen Erhöhung bis zu einer Grenze von 50 % (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). EXJADE muss bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Die Leberfunktion sollte bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn, während des ersten Monats alle 2 Wochen und danach monatlich bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

EXJADE ist einmal täglich auf nüchternen Magen mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit einzunehmen, vorzugsweise immer zur gleichen Tageszeit (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Die Tabletten werden durch Rühren in einem Glas Wasser oder Orangen- oder Apfelsaft (100 bis 200 ml) fein verteilt, bis eine feine Suspension entsteht. Nach dem Schlucken der Suspension ist ein etwaiger Rest in einer kleinen Menge Wasser oder Saft nochmals zu suspendieren und zu schlucken. Die Tabletten dürfen nicht zerkaut oder im Ganzen geschluckt werden (siehe auch Abschnitt 6.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kombination mit anderen Eisenchelatherapien, da die Sicherheit solcher Kombinationen nicht belegt ist (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Kreatininclearance $< 60 \text{ ml/min}$.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktion:

EXJADE wurde nur bei Patienten untersucht, deren Ausgangswert des Serumkreatininspiegels innerhalb des altersentsprechenden Normalbereichs lag.

Während der klinischen Studien traten bei etwa 36 % der Patienten Erhöhungen des Serumkreatinins von $> 33\%$ bei ≥ 2 aufeinander folgenden Bestimmungen auf. Sie

lagen manchmal über dem oberen Normalwert. Diese Erhöhungen waren dosisabhängig. Bei etwa zwei Drittel der Patienten mit einem Anstieg des Serumkreatinins fiel der Spiegel ohne Dosisanpassung wieder unter den Wert von 33 %. Beim verbleibenden Drittel sprach der erhöhte Serumkreatininspiegel nicht immer auf eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung an. Bei der Anwendung von EXJADE nach der Zulassung wurden Fälle von akutem Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In einigen nach der Markteinführung berichteten Fällen führte die Verschlechterung der Nierenfunktion zu einem Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer vorübergehenden oder andauernden Dialyse.

Die Gründe für die Anstiege des Serumkreatinins sind noch nicht geklärt. Besondere Aufmerksamkeit sollte daher auf die Überwachung des Serumkreatininspiegels gelegt werden bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und bei Patienten, die hohe Dosen von EXJADE und/oder niedrige Transfusionsraten ($< 7 \text{ ml/kg/Monat}$ Erythrozytenkonzentrat oder < 2 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen) erhalten. Obwohl in klinischen Studien kein Anstieg der renalen unerwünschten Ereignisse nach einer Steigerung der Dosierung über 30 mg/kg beobachtet wurde, kann ein erhöhtes Risiko für renale unerwünschte Ereignisse bei Dosierungen von EXJADE über 30 mg/kg nicht ausgeschlossen werden.

Es wird empfohlen, den Serumkreatininspiegel vor Beginn der Therapie zweifach zu bestimmen. **Der Serumkreatininspiegel, die Kreatininclearance** (bestimmt mittels der Cockcroft-Gault- oder der MDRD-Formel bei Erwachsenen und mittels der Schwartz-Formel bei Kindern) und/oder die Plasma-Cystatin-C-Spiegel **sollten vor Therapiebeginn, während des ersten Monats nach Beginn oder nach einer Änderung der Therapie mit EXJADE wöchentlich und danach monatlich überprüft werden.** Patienten mit vorbestehenden Nierenschäden und Patienten, die Arzneimittel erhalten, die die Nierenfunktion beeinträchtigen, können ein erhöhtes Risiko für Komplikationen haben. Bei Patienten, bei denen Diarrhö oder Erbrechen auftritt, ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Es gab Berichte über das Auftreten von metabolischer Azidose während der Behandlung mit EXJADE nach Markteinführung. Die Mehrzahl dieser Patienten hatte eine eingeschränkte Nierenfunktion, Nierentubulopathie (Fanconi-Syndrom) oder Durchfall, oder Erkrankungen, die mit einem Säure-Base-Ungleichgewicht als Komplikation einhergehen. Das Säure-Base-Gleichgewicht sollte, wenn klinisch angezeigt, bei diesen Patienten überwacht werden. Eine Unterbrechung der Behandlung mit EXJADE sollte für Patienten, die eine metabolische Azidose entwickeln, in Betracht gezogen werden.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Nach einer Unterbrechung kann die Behandlung in Abhängigkeit von den individuellen klinischen Umständen wieder aufgenommen werden.

Eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung kann auch beim Auftreten von abnormen Werten der tubulären Marker und/oder soweit klinisch angezeigt in Erwägung gezogen werden:

- Proteinurie (Untersuchungen sollten vor Therapiebeginn und danach monatlich durchgeführt werden)
- Glukosurie bei nicht-diabetischen Patienten und erniedrigte Serumspegel von Kalium, Phosphat, Magnesium oder Harnsäure, Phosphaturie, Aminoazidurie (bei Bedarf überwachen).

Über eine renale Tubulopathie wurde vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen mit Beta-Thalassämie berichtet, die mit EXJADE behandelt wurden.

Patienten sollten an einen Nierenspezialisten überwiesen werden und weitere spezielle Untersuchungen (wie z. B. Nierenbiopsie) können in Erwägung gezogen werden, falls trotz Dosisreduktion und Unterbrechung der Behandlung folgende Ereignisse auftreten:

- Serumkreatinin bleibt signifikant erhöht und
- dauerhaft abnorme Werte eines anderen Markers der Nierenfunktion (z. B. Proteinurie, Fanconi-Syndrom).

Leberfunktion:

Bei Patienten, die mit EXJADE behandelt wurden, wurden erhöhte Leberwerte beobachtet.

Aus der Spontanerfassung wurden bei Patienten, die mit EXJADE behandelt wurden, Fälle von Leberversagen, manchmal mit tödlichem Ausgang, berichtet. Die meisten Berichte von Leberversagen betrafen Patienten mit schweren Erkrankungen, einschließlich vorbestehender Leberzirrhose. Allerdings kann die Rolle von EXJADE als ein mitwirkender oder verstärkender Faktor nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird empfohlen, Serumtransaminasen, Bilirubin und alkalische Phosphatase vor Behandlungsbeginn, alle 2 Wochen innerhalb des ersten Monats und danach monatlich zu überprüfen. Tritt ein anhaltender und progressiver Anstieg der Serumtransaminasen auf, der sich nicht auf andere Ursachen zurückführen lässt, sollte die Behandlung mit EXJADE unterbrochen werden. Nachdem die Ursache der pathologischen Werte der Leberfunktionstests geklärt ist oder nach deren Normalisierung, kann eine vorsichtige Wiederaufnahme der Behandlung mit einer niedrigeren Dosis, gefolgt von einer allmählichen Dosissteigerung, in Erwägung gezogen werden.

EXJADE wird bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen (Child-Pugh-Klasse C) (siehe Abschnitt 5.2).

Siehe Tabelle „Zusammenfassung des empfohlenen Sicherheits-Monitorings“ auf Seite 4.

Tabelle 3 Dosisanpassung und Unterbrechung der Therapie aufgrund der Überprüfung der Nierenfunktion

	Serumkreatinin		Kreatininclearance
Vor Therapiebeginn	Zweimalig (2x)	und	Einmalig (1x)
Kontraindiziert			< 60 ml/min
Überprüfung			
– Im ersten Monat nach Therapiebeginn oder nach Dosisanpassung	Wöchentlich	und	Wöchentlich
– Danach	Monatlich	und	Monatlich
Reduktion der täglichen Dosis um 10 mg/kg/Tag, falls folgende Nierenwerte bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet werden und nicht auf andere Ursachen zurückgeführt werden können			
Erwachsene Patienten	> 33% über dem Durchschnittswert vor Behandlungsbeginn	und	Verminderung < LLN* (< 90 ml/min)
Pädiatrische Patienten	> altersgerechter ULN**	und/oder	Verminderung < LLN* (< 90 ml/min)
Nach Dosisreduktion ist die Behandlung zu unterbrechen, falls			
Erwachsene und pädiatrische Patienten	Wert bleibt > 33% über dem Durchschnittswert vor Behandlungsbeginn	und/oder	Verminderung < LLN* (< 90 ml/min)

* LLN: unterer Wert des Normbereichs (*lower limit of the normal range*)** ULN: oberer Wert des Normbereichs (*upper limit of the normal range*)

Zusammenfassung des empfohlenen Sicherheits-Monitorings:

Untersuchung	Häufigkeit
Serumkreatinin	Vor Beginn der Therapie zweifach. Wöchentlich während des ersten Behandlungsmonats und während des ersten Monats nach Dosisänderung. Danach monatlich.
Kreatininclearance und/oder Plasma-Cystatin-C	Vor Beginn der Therapie. Wöchentlich während des ersten Behandlungsmonats und während des ersten Monats nach Dosisänderung. Danach monatlich.
Proteinurie	Vor Beginn der Therapie. Danach monatlich.
Andere Marker der renalen Tubulusfunktion (wie z. B. Glukosurie bei nicht-diabetischen Patienten, erniedrigte Serumspiegel von Kalium, Phosphat, Magnesium oder Harnsäure, Phosphaturie, Aminoazidurie)	Bei Bedarf.
Serumtransaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase	Vor Behandlungsbeginn. Alle 2 Wochen während des ersten Behandlungsmonats. Danach monatlich.
Hörtest und augenärztliche Untersuchung	Vor Behandlungsbeginn. Danach jährlich.
Körpergewicht, Größe und sexuelle Entwicklung	Vor Beginn der Therapie. Jährlich bei pädiatrischen Patienten.

Bei Patienten mit einer geringen Lebenserwartung (z.B. myelodysplastisches Syndrom der Hoch-Risikogruppe), insbesondere wenn Begleiterkrankungen das Risiko von unerwünschten Ereignissen erhöhen könnten, kann der Nutzen von EXJADE eingeschränkt und geringer sein als die Risiken. Deshalb wird die Behandlung dieser Patienten mit EXJADE nicht empfohlen.

Wegen des häufigeren Auftretens von Nebenwirkungen (insbesondere Diarrhö) ist bei älteren Patienten erhöhte Vorsicht geboten.

Daten von Kindern mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie sind sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Als Folge davon, sollte eine Therapie mit EXJADE engmaschig überwacht werden, um Nebenwirkungen zu erfassen und die Eisenbeladung in der pädiatrischen Population zu beobachten. Bevor Kinder mit schwerer Eisenüberladung mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie mit EXJADE behandelt werden, sollte der Arzt zusätzlich beachten, dass die Konsequenzen der Langzeitbehandlung in diesen Patienten bisher nicht bekannt sind.

Gastrointestinaltrakt

Bei Patienten, einschließlich Kindern und Jugendlichen, die EXJADE erhielten, wurden Ulzerationen und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt berichtet. Bei einigen Patienten wurden multiple Ulzera beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es gab Berichte von Ulzera mit einhergehender Magen-Darm-Perforation. Es liegen ebenfalls Berichte über gastrointestinale Hämorrhagien mit letalem Ausgang vor, vor allem bei älteren Patienten mit hämatologischen malignen Erkrankungen und/oder niedriger Thrombozytenzahl. Ärzte und Patienten sollten aufmerksam auf Anzeichen und Symptome von gastrointestinalen Ulzera und Blutungen während einer Behandlung mit EXJADE achten und umgehend eine zusätzliche Untersuchung und Behandlung einleiten, falls eine schwerwiegende gastrointestinale Nebenwirkung vermutet wird. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die EXJADE zusammen mit Substanzen, die ein bekanntes ulzerogenes Potenzial besitzen, einnehmen, wie z.B. NSAIDs, Kortikosteroide oder orale Bisphosphonate, sowie bei Patienten, die Antikoagulantien erhalten, und bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter 50.000/mm³ (50 × 10⁹/l) (siehe Abschnitt 4.5).

Erkrankungen der Haut

Unter der Behandlung mit EXJADE können Hautausschläge auftreten. Die Ausschläge bilden sich in den meisten Fällen spontan zurück. Wenn eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich ist, kann eine erneute Behandlung nach Rückbildung der Hautausschläge mit einer niedrigeren Dosis, gefolgt von einer allmählichen Dosissteigerung, in Erwägung gezogen werden. In schweren Fällen kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit einer kurzzeitigen Gabe oraler Steroide kombiniert werden. Nach der Markteinführung wurden Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) berichtet. Das Risiko von anderen schwereren Hautreaktionen (TEN [Toxische epidermale Nekrolyse], DRESS [Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen]) kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Falls der Verdacht auf SJS oder eine andere schwere Hautreaktion besteht, sollte EXJADE sofort abgesetzt und die Behandlung nicht wieder aufgenommen werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurden Fälle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Anaphylaxie und Angioödem) berichtet bei Patienten, die EXJADE angewendet haben. Dabei traten die Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des ersten Monats der Behandlung auf (siehe Abschnitt 4.8). Wenn solche Reaktionen auftreten, sollte EXJADE abgesetzt und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Die Behandlung mit Deferasirox sollte bei Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeitsreaktion aufgetreten ist, wegen des Risikos eines anaphylaktischen Schocks nicht wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Seh- und Hörvermögen

Hörstörungen (vermindertes Hörvermögen) und Sehstörungen (Linsentrübungen) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Ein Hörtest und eine augenärztliche Untersuchung (einschließlich Spiegelung des Augenhinter-

grunds) werden vor Einleitung der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen (alle 12 Monate) empfohlen. Beim Auftreten von Störungen während der Behandlung kann eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung erwogen werden.

Erkrankungen des Blutes

Aus der Spontanerfassung gibt es Berichte über das Auftreten von Leukopenien, Thrombozytopenien oder Panzytopenien (bzw. einer Verschlechterung dieser Zytopenien) und von verschlimmerten Anämien bei Patienten, die mit EXJADE behandelt wurden. Die meisten dieser Patienten hatten vorbestehende hämatologische Erkrankungen, die häufig mit einem Knochenmarksversagen einhergehen. Allerdings kann eine mitverursachende oder verstärkende Rolle nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die eine ungeklärte Zytopenie entwickeln, sollte eine Unterbrechung der Behandlung erwogen werden.

Andere Hinweise

Es wird eine monatliche Bestimmung des Serumferritins empfohlen, um das Ansprechen des Patienten auf die Therapie festzustellen (siehe Abschnitt 4.2). Wenn das Serumferritin dauerhaft unter 500 µg/l (bei transfusionsbedingter Eisenüberladung) oder unter 300 µg/l (bei nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen) fällt, sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Die Ergebnisse der Bestimmungen von Serumkreatinin, Serumferritin und Serumtransaminasen sollten festgehalten und regelmäßig auf Trends untersucht werden.

In einer klinischen Studie wurden Größe und sexuelle Entwicklung von pädiatrischen Patienten, die bis zu 5 Jahre mit EXJADE behandelt wurden, nicht beeinflusst. Jedoch sollten als allgemeine Vorsichtsmaßnahme bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung Körpergewicht, Größe und sexuelle Entwicklung vor Beginn der Therapie und in regelmäßigen Abständen (alle 12 Monate) überprüft werden.

Kardiale Dysfunktion ist eine bekannte Komplikation der schweren Eisenüberladung. Die kardiale Funktion sollte bei Patienten mit schwerer Eisenüberladung während einer Langzeitbehandlung mit EXJADE überprüft werden.

1 Tablette enthält 136 mg/272 mg/544 mg Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder schwerem Lactase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Sicherheit von EXJADE in Kombination mit anderen Eisenchelatoren ist nicht belegt. Deshalb darf es nicht mit anderen Eisenchelattherapien kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von EXJADE und Substanzen mit bekanntem ulzerogenem Potenzial, wie NSAIDs (einschließlich

Acetylsalicylsäure in hohen Dosen), Kortikosteroiden oder oralen Bisphosphonaten, kann das Risiko einer gastrointestinalen Toxizität erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von EXJADE und Antikoagulantien kann auch das gastrointestinale Blutungsrisiko erhöhen. Es ist eine engmaschige klinische Überwachung erforderlich, wenn Deferasirox mit diesen Substanzen kombiniert wird.

Die Bioverfügbarkeit von Deferasirox war bei Einnahme während einer Mahlzeit in unterschiedlichem Ausmaß erhöht. EXJADE ist deshalb auf nüchternem Magen mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit einzunehmen, vorzugsweise immer zur gleichen Tageszeit (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Der Metabolismus von Deferasirox ist abhängig von UGT-Enzymen. In einer Studie an gesunden Probanden resultierte die gleichzeitige Gabe von EXJADE (Einzeldosis von 30 mg/kg) und dem starken UGT-Induktor Rifampicin (wiederholte Gabe von 600 mg/Tag) in einem Abfall der Deferasirox-Verfügbarkeit um 44 % (90 % KI: 37 % – 51 %). Daher kann die gleichzeitige Anwendung von EXJADE mit starken UGT-Induktoren (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Ritonavir) zu einer Verminderung der Wirksamkeit von EXJADE führen. Das Serumferritin des Patienten sollte während und nach der Kombination überprüft und die Dosis von EXJADE bei Bedarf angepasst werden.

In einer mechanistischen Studie zur Bestimmung des Anteils der enterohepatischen Wiederaufnahme verringerte Colestyramin signifikant die Bioverfügbarkeit von Deferasirox (siehe Abschnitt 5.2).

In einer Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von EXJADE und Midazolam (ein CYP3A4-Untersuchungssubstrat) zu einer Abnahme der Exposition von Midazolam um 17 % (90 % KI: 8 % – 26 %). Klinisch kann dieser Effekt möglicherweise stärker ausgeprägt sein. Daher ist wegen einer möglichen Abnahme der Wirksamkeit Vorsicht geboten, wenn Deferasirox mit Substanzen kombiniert wird, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z.B. Ciclosporin, Simvastatin, hormonelle Kontrazeptiva, Bepridil, Ergotamin).

In einer Studie an gesunden Probanden wurden durch die gleichzeitige Gabe von EXJADE als einem gemäßigten CYP2C8-Inhibitor (täglich 30 mg/kg) mit Repaglinid, einem CYP2C8-Substrat, gegeben als Einzeldosis von 0,5 mg, die AUC von Repaglinid um das 2,3-Fache (90 % KI [2,03 – 2,63]) bzw. die C_{max} um das 1,6-Fache (90 % KI [1,42 – 1,84]) erhöht. Da die Wechselwirkung nicht mit höheren Dosierungen als 0,5 mg für Repaglinid ermittelt wurde, sollte die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox mit Repaglinid vermieden werden. Wenn die Kombination notwendig zu sein scheint, sollten ein sorgfältiges klinisches Monitoring und die Überwachung der Glukosespiegel durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Wechselwirkung zwischen Deferasirox und anderen CYP2C8-Substraten wie Paclitaxel kann nicht ausgeschlossen werden.

In einer Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von EXJADE als ein CYP1A2-Inhibitor (wiederholte Gabe von 30 mg/kg/Tag) und dem CYP1A2-Substrat Theophyllin (Einzeldosis von 120 mg) zu einem Anstieg der AUC von Theophyllin um 84 % (90 % KI: 73 % bis 95 %). Die C_{max} war nach einer Einzeldosis nicht beeinträchtigt, allerdings wird erwartet, dass ein Anstieg der C_{max} von Theophyllin bei dauerhafter Gabe eintritt. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von EXJADE mit Theophyllin nicht empfohlen. Falls EXJADE und Theophyllin gleichzeitig angewendet werden, sollten die Überwachung der Theophyllin-Konzentration und eine Dosisreduktion von Theophyllin in Betracht gezogen werden. Eine Wechselwirkung zwischen EXJADE und anderen CYP1A2-Substraten kann nicht ausgeschlossen werden. Für Substanzen, die hauptsächlich durch CYP1A2 metabolisiert werden und einen engen therapeutischen Index besitzen (z.B. Clozapin, Tizanidin), gelten die gleichen Empfehlungen wie für Theophyllin.

Die gleichzeitige Gabe von EXJADE und aluminiumhaltigen Antazida wurde nicht systematisch untersucht. Obwohl Deferasirox eine geringere Affinität zu Aluminium hat als zu Eisen, wird nicht empfohlen, EXJADE-Tabletten zusammen mit aluminiumhaltigen Antazida einzunehmen.

Die gleichzeitige Gabe von EXJADE und Vitamin C wurde nicht systematisch untersucht. Dosen von Vitamin C bis zu 200 mg/Tag waren nicht mit nachteiligen Folgen verbunden.

Bei gesunden erwachsenen Freiwilligen wurde keine Wechselwirkung zwischen EXJADE und Digoxin beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Deferasirox liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei maternaltoxischen Dosen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Zur Vorsicht wird empfohlen, EXJADE während der Schwangerschaft nicht zu verwenden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

EXJADE kann die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva herabsetzen (siehe Abschnitt 4.5).

Stillzeit

In Tierstudien ist Deferasirox rasch und in erheblichem Ausmaß in die Muttermilch übergetreten. Es wurden keine Auswirkungen auf die Nachkommen beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob Deferasirox beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Während der Einnahme von EXJADE wird empfohlen, nicht zu stillen.

Fertilität

Beim Menschen sind keine Fertilitätsdaten vorhanden. Bei Tieren wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von EXJADE auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten mit Schwindel, der gelegentlich als Nebenwirkung auftritt, sollten vorsichtig sein, wenn sie am Verkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Als häufigste unerwünschte Wirkungen während der Langzeitbehandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit EXJADE wurden bei ungefähr 26 % der Patienten gastrointestinale Beschwerden (hauptsächlich Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Bauchschmerzen) und bei ungefähr 7 % ein Hautausschlag beobachtet. Diarrhö wird bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren und bei älteren Patienten häufiger berichtet. Diese Reaktionen sind dosisabhängig, meist leicht bis mittelschwer ausgeprägt, im Allgemeinen vorübergehend und bilden sich auch unter fortdauernder Behandlung meistens zurück.

In den klinischen Studien traten Erhöhungen des Serumkreatininspiegels von > 33 % bei zwei oder mehr aufeinander folgenden Bestimmungen bei etwa 36 % der Patienten auf. Sie lagen manchmal über dem oberen Normalwert. Die Erhöhungen waren dosisabhängig. Bei etwa zwei Drittel der Patienten, die einen Anstieg des Serumkreatinins zeigten, fielen die Werte ohne Dosisanpassung unter die 33%-Schwelle zurück. Bei dem verbleibenden Drittel reagierte der erhöhte Wert des Serumkreatinins nicht immer auf eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung. In der Tat wurde in einigen Fällen nur eine Stabilisierung der Serumkreatininwerte nach Dosisreduktion beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

In einer retrospektiven Meta-Analyse von 2.102 erwachsenen und pädiatrischen Beta-Thalassämie-Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung (einschließlich Patienten mit verschiedenen Einflussgrößen wie Transfusionsintensität, Dosierung und Behandlungsdauer), die in zwei randomisierten klinischen Studien und vier offenen Studien bis zu einer Dauer von fünf Jahren behandelt wurden, wurde während des ersten Behandlungsjahres eine mittlere Abnahme der Kreatinin-Clearance von 13,2 % (95 % KI: -14,4 % bis -12,1 %; n = 935) bei erwachsenen Patienten und 9,9 % (95 % KI: -11,1 % bis -8,6 %; n = 1.142) bei pädiatrischen Patienten beobachtet. In einer, über ein Jahr hinaus beobachteten Untergruppe von Patienten (n = 250 bis zu fünf Jahren), wurde in den nachfolgenden Jahren keine weitere Abnahme der mittleren Kreatinin-Clearance-Werte beobachtet.

In einer einjährigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen und Eisenüberladung waren Diarrhö (9,1 %), Hautausschlag (9,1 %) und Übelkeit (7,3 %) die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse,

die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, bei Patienten, die 10 mg/kg EXJADE pro Tag erhielten. Abnorme Werte des Serumkreatinins und der Kreatinin-Clearance wurden bei 5,5 % bzw. 1,8 % der Patienten, die 10 mg/kg EXJADE pro Tag erhielten, berichtet. Erhöhungen der Lebertransaminasen um mehr als das 2-Fache gegenüber dem Ausgangswert und um das 5-Fache über dem Normalwert wurden bei 1,8 % der Patienten berichtet, die mit 10 mg/kg EXJADE pro Tag behandelt wurden.

Tabellierte Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind gemäß den folgenden Kategorien aufgelistet: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 7

Gallensteine und damit verbundene Gallenerkrankungen wurden bei etwa 2 % der Patienten berichtet. Ein Anstieg der Lebertransaminasen wurde als Nebenwirkung bei 2 % der Patienten berichtet. Eine auf Hepatitis hinweisende Transaminasenerhöhung auf mehr als den 10-fachen oberen Normalwert ist gelegentlich (0,3 %) aufgetreten. Aus der Spontanerfassung wurde unter der Therapie mit EXJADE Leberversagen, manchmal mit tödlichem Ausgang, berichtet, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose (siehe Abschnitt 4.4). Nach Markteinführung gab es Berichte über das Auftreten von metabolischer Azidose. Die Mehrzahl dieser Patienten hatte eine eingeschränkte Nierenfunktion, Nierentubulopathie (Fanconi-Syndrom) oder Durchfall, oder Erkrankungen, die mit einem Säure-Base-Ungleichgewicht als Komplikation einhergehen (siehe Abschnitt 4.4). Eine schwere akute Pankreatitis kann möglicherweise als Komplikation bei Gallensteinen (und damit verbundenen Gallenerkrankungen) auftreten. Wie bei anderen Eisenchelatherapien gab es auch unter der Behandlung mit EXJADE gelegentlich Berichte über einen Hörverlust im hohen Frequenzbereich und Linsentrübung (frühzeitige Katarakt) (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Diarrhö wird bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren häufiger berichtet als bei älteren Patienten.

Eine renale Tubulopathie wurde hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen mit einer Beta-Thalassämie berichtet, die mit EXJADE behandelt wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-

Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden Fälle von Überdosierung (das 2- bis 3-Fache der verschriebenen Dosis über mehrere Wochen) berichtet. In einem Fall resultierte daraus eine subklinische Hepatitis, die nach Unterbrechung der Behandlung wieder verschwand. Einzeldosen von 80 mg/kg bei Thalassämie-Patienten mit Eisenüberladung verursachten leichte Übelkeit und Diarrhö.

Als akute Zeichen der Überdosierung können Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz und Diarrhö auftreten. Eine Überdosierung kann durch Auslösen von Erbrechen oder mittels Magenspülung und mit symptomatischen Maßnahmen behandelt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Eisenchelator, ATC-Code: V03AC03

Wirkmechanismus

Deferasirox ist ein oral wirksamer Chelator mit hoher Selektivität für dreiwertiges Eisen. Es handelt sich um einen dreiarmligen Liganden, der mit hoher Affinität Eisen im Verhältnis 2 : 1 bindet. Deferasirox fördert die Ausscheidung von Eisen, vorwiegend über die Fäzes. Deferasirox hat eine geringe Affinität zu Zink und Kupfer und verursacht keine dauerhaft niedrigen Serumspiegel dieser Metalle.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer Studie zum Metabolismus des Eisengleichgewichts bei erwachsenen Thalassämie-Patienten mit Eisenüberladung bewirkte EXJADE in täglichen Dosen von 10, 20 und 40 mg/kg eine Nettoausscheidung von 0,119, 0,329 und 0,445 mg Fe/kg Körpergewicht/Tag.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

EXJADE wurde bei 411 erwachsenen Patienten (Alter ≥ 16 Jahre) und 292 pädiatrischen Patienten (2 bis < 16 Jahre) mit Eisenüberladung auf Grund von Bluttransfusionen untersucht. Von den pädiatrischen Patienten waren 52 zwischen 2 und 5 Jahre alt. Die zu Grunde liegenden Erkrankungen, die Bluttransfusionen erforderlich machten, schlossen Beta-Thalassämie, Sichelzellanämie und andere angeborene oder erworbene Anämien (myelodysplastische Syndrome, Diamond-Blackfan-Syndrom, aplastische Anämie und andere sehr seltene Anämien) ein.

Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Beta-Thalassämie und häufigen Transfusionen führte die tägliche Behandlung in der Dosierung 20 und 30 mg/kg während eines Jahres zur Abnahme der Indikatoren für das Gesamtkörpereisen; die Eisenkonzentration in der Leber nahm durchschnittlich um 0,4 bzw. 8,9 mg Fe/g Leber (Trockengewicht der Biopsie) ab, und das Serumferritin um durchschnittlich 36 bzw. 926 µg/l. Bei den gleichen Dosierungen betrug der Quotient Eisenausscheidung : Eisenzufuhr 1,02 (Hinweis auf ausgeglichene Eisenbilanz) bzw. 1,67 (Hinweis auf

Tabelle 4

Erkrankungen des Blutes und des LymphsystemsNicht bekannt: Panzytopenie¹, Thrombozytopenie¹, verschlimmerte Anämie¹, Neutropenie**Erkrankungen des Immunsystems**Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie und Angio-
ödem)¹**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Nicht bekannt: Metabolische Azidose

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Angstzustände, Schlafstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerz

Gelegentlich: Schwindel

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Früher Katarakt, Makulopathie

Selten: Entzündung des Sehnervs

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Hörverlust

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Pharyngolaryngeale Schmerzen

Erkrankungen des GastrointestinaltraktsHäufig: Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Blähungen,
DyspepsieGelegentlich: Gastrointestinale Blutungen, Magenulkus (einschließlich multipler Ulzera),
Zwölffingerdarmgeschwür, Gastritis

Selten: Ösophagitis

Nicht bekannt: Gastrointestinale Perforation

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Erhöhte Transaminasen

Gelegentlich: Hepatitis, Cholelithiasis

Nicht bekannt: Leberversagen¹**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Häufig: Hautausschlag, Juckreiz

Gelegentlich: Pigmentierungsstörung

Nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom¹, leukozytoklastische Vaskulitis¹, Urtikaria¹,
Erythema multiforme, Alopezie¹**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Sehr häufig: Erhöhtes Serumkreatinin

Häufig: Proteinurie

Gelegentlich: Renale Tubulopathie (erworbenes Fanconi-Syndrom), Glukosurie

Nicht bekannt: Akutes Nierenversagen¹, tubulointerstitielle Nephritis¹, Nephrolithiasis,
renale tubuläre Nekrose¹**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Gelegentlich: Fieber, Ödeme, Müdigkeit

¹ Nebenwirkungen, die bei der Anwendung nach der Zulassung berichtet wurden. Sie stammen aus der Spontanerfassung, bei der es nicht immer möglich ist, verlässliche Häufigkeiten anzugeben oder einen kausalen Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels herzustellen.

Eisenelimination). EXJADE bewirkte bei Patienten mit anderen Anämien und Eisenüberladung ein vergleichbares Ansprechen. Tägliche Dosen von 10 mg/kg über ein Jahr konnten die Eisenkonzentration in der Leber und die Serumferritinspiegel aufrecht erhalten und bewirkten eine ausgeglichene Eisenbilanz bei Patienten mit unregelmäßigen oder Austausch-Transfusionen. Monatlich bestimmtes Serumferritin spiegelte Veränderungen der Eisenkonzentration in der Leber wider. Dies deutet darauf hin, dass der Verlauf des Serumferritins zur Überwachung des Ansprechens auf die Therapie verwendet werden kann. Begrenzte klinische Daten (29 Patienten mit normaler Herzfunktion zu Behandlungsbeginn) mit MRT deuten darauf hin, dass die Behandlung mit 10–30 mg/kg/

Tag EXJADE über ein Jahr auch den Eisenspiegel im Herz senken kann (MRT T2* stieg durchschnittlich von 18,3 auf 23,0 Millisekunden).

Die primäre Auswertung der pivotalen Vergleichsstudie an 586 Patienten mit Beta-Thalassämie und transfusionsbedingter Eisenüberladung zeigte bei der Analyse der gesamten Patientenpopulation keine Nicht-Unterlegenheit von EXJADE im Vergleich zu Deferoxamin. In einer nachträglichen Analyse dieser Studie zeigte sich, dass in der Subgruppe von Patienten mit einer Lebereisenkonzentration ≥ 7 mg Fe/g Trockengewicht, die mit EXJADE (20 und 30 mg/kg) oder Deferoxamin (35 bis ≥ 50 mg/kg) behandelt wurden, die Nicht-Unterlegenheits-

kriterien erreicht wurden. Bei Patienten mit einer Lebereisenkonzentration < 7 mg Fe/g Trockengewicht, die mit EXJADE (5 und 10 mg/kg) oder Deferoxamin (20 bis 35 mg/kg) behandelt wurden, wurde die Nicht-Unterlegenheit jedoch nicht bestätigt auf Grund des Ungleichgewichts in der Dosierung der beiden Chelatoren. Dieses Ungleichgewicht trat auf, weil Patienten unter Deferoxamin auf ihrer Dosierung vor Beginn der Studie bleiben konnten, selbst wenn diese höher war als die im Studienprotokoll festgelegte Dosis. An dieser pivotalen Studie nahmen 56 Patienten unter 6 Jahren teil, von denen 28 EXJADE erhielten.

In den präklinischen und klinischen Studien zeigte sich, dass EXJADE so effektiv wie Deferoxamin sein kann, wenn es in einem Dosisverhältnis von 2 : 1 angewendet wird (d. h. eine Dosis von Exjade entspricht numerisch der Hälfte der Deferoxamin-Dosis). Diese Dosisempfehlung wurde jedoch nicht prospektiv in den klinischen Studien untersucht.

Weiterhin wurde mit EXJADE in der Dosierung bis zu 20 und 30 mg/kg bei Patienten mit verschiedenen seltenen Anämien oder Sichelzellerkrankung und einer Lebereisenkonzentration ≥ 7 mg Fe/g Trockengewicht eine Reduktion des Lebereisengehalts und des Serumferritins wie bei Patienten mit Beta-Thalassämie erzielt.

Bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen und Eisenüberladung wurde die Behandlung mit EXJADE in einer randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Ein-Jahresstudie bewertet. Die Studie verglich die Wirksamkeit von zwei verschiedenen Deferasirox-Dosierungen (Startdosis von 5 und 10 mg/kg/Tag, 55 Patienten in jedem Arm) mit dem passenden Placebo (56 Patienten). Die Studie schloss 145 Erwachsene und 21 pädiatrische Patienten ein. Der primäre Wirksamkeitsparameter war die Änderung der Lebereisenkonzentration (LIC) von Behandlungsbeginn nach 12 Monaten Behandlung. Einer der sekundären Wirksamkeitsparameter war die Änderung des Serumferritins zwischen Behandlungsbeginn und viertem Quartal. Bei einer Startdosis von 10 mg/kg/Tag führte EXJADE zur Reduktion der Indikatoren für das Gesamtkörperisen. Durchschnittlich reduzierte sich die Eisenkonzentration in der Leber um $-3,80$ mg Fe/g TG bei Patienten, die mit EXJADE (Startdosis 10 mg/kg/Tag) behandelt wurden, und erhöhte sich um $0,38$ mg Fe/g TG bei Patienten, die mit Placebo ($p < 0,001$) behandelt wurden. Durchschnittlich reduzierte sich Serumferritin um $-222,0$ µg/l bei Patienten, die mit EXJADE (Startdosis 10 mg/kg/Tag) behandelt wurden, und erhöhte sich um 115 µg/l bei Patienten, die mit Placebo ($p < 0,001$) behandelt wurden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für EXJADE eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der chronischen Eisenüberladung, die eine Chelat-Therapie benötigt, gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenResorption

Deferasirox wird nach oraler Gabe mit einer durchschnittlichen Zeit von etwa 1,5 bis 4 Stunden bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels (t_{max}) resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit (AUC) von Deferasirox aus EXJADE-Tabletten beträgt etwa 70 % im Vergleich zur intravenösen Gabe. Die Gesamtaufnahme (AUC) war nach Einnahme während eines fettreichen Frühstückes (Fettgehalt > 50 % der Kalorien) ungefähr doppelt so hoch und nach Einnahme mit einem Standardfrühstück um ungefähr 50 % höher. Wurde Deferasirox 30 Minuten vor einer Mahlzeit mit normalem oder hohem Fettgehalt eingenommen, so war seine Bioverfügbarkeit (AUC) mäßig (ca. 13–25 %) erhöht.

Verteilung

Deferasirox wird in hohem Maße (99 %) an Plasmaproteine gebunden, fast ausschließlich an Serumalbumin, und hat ein geringes Verteilungsvolumen von ungefähr 14 l bei Erwachsenen.

Biotransformation

Der Hauptstoffwechselweg von Deferasirox besteht in einer Glukuronidierung mit nachfolgender biliärer Ausscheidung. Es erfolgt wahrscheinlich eine Dekonjugation von Glukuroniden im Darm mit nachfolgender Reabsorption (entero-hepatischer Kreislauf). In einer klinischen Prüfung mit gesunden Freiwilligen führte die Einnahme von Colestyramin nach einer Einmaldosis Deferasirox zu einem Abfall der Bioverfügbarkeit von Deferasirox (AUC) um 45 %.

Deferasirox wird hauptsächlich durch UGT1A1 und in geringerem Ausmaß durch UGT1A3 glukuronidiert. Der durch CYP450 katalysierte (oxidative) Metabolismus von Deferasirox ist beim Menschen gering (ca. 8 %). *In vitro* wurde keine Hemmung des Deferasirox-Metabolismus durch Hydroxylarnstoff beobachtet.

Elimination

Deferasirox und seine Metaboliten werden vorwiegend (84 % der Dosis) in den Fäzes ausgeschieden. Die renale Exkretion von Deferasirox und seinen Metaboliten ist minimal (8 % der Dosis). Die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt 8 bis 16 Stunden. Die Transportproteine MRP2 und MXR (BCRP) sind an der biliären Ausscheidung von Deferasirox beteiligt.

Linearität/Nicht-Linearität

Die C_{max} und AUC_{0-24h} von Deferasirox nehmen im Steady-State annähernd linear zur Dosis zu. Nach Mehrfachdosierung erhöhte sich die Exposition um den Kumulationsfaktor 1,3 bis 2,3.

Besondere Patientengruppen**Pädiatrische Patienten**

Die Gesamtbioverfügbarkeit war bei Jugendlichen (12 bis < 17 Jahre) und Kindern (2 bis < 12 Jahre) nach einmaliger und mehrfacher Gabe von Deferasirox geringer als bei erwachsenen Patienten. Bei Kindern unter 6 Jahren war die Exposition ungefähr 50 % geringer als bei Erwachsenen. Da individuell nach dem Ansprechen dosiert wird, sind keine klinischen Konsequenzen zu erwarten.

Geschlecht

Frauen haben im Vergleich zu Männern eine leicht erniedrigte apparente Clearance (um 17,5 %). Da individuell nach dem Ansprechen dosiert wird, sind keine klinischen Konsequenzen zu erwarten.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) wurde die Pharmakokinetik von Deferasirox nicht untersucht.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Das pharmakokinetische Verhalten von Deferasirox wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht. Die Pharmakokinetik von Deferasirox wurde durch Erhöhung der Lebertransaminasen bis zum 5-Fachen des oberen Normwerts nicht beeinflusst.

In einer klinischen Studie, in der Einzeldosen von 20 mg/kg Deferasirox verwendet wurden, war der durchschnittliche Plasmaspiegel bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) bzw. mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung um 22 % erhöht. Die Bioverfügbarkeit war bei einem Studienteilnehmer mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) um das 2,8-Fache erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für Patienten mit Eisenüberladung erkennen. Die wichtigsten Befunde waren Nephrotoxizität und Trübung der Augenlinse (Katarakt). Bei neugeborenen und jungen Tieren waren die Befunde ähnlich. Als hauptsächliche Ursache der Nephrotoxizität wird der Eisenmangel bei Tieren angesehen, die vorher nicht mit Eisen überladen waren.

In-vitro-Untersuchungen zur Genotoxizität waren entweder negativ (Ames-Test, Chromosomen-Aberrations-Test) oder positiv (V79 Screen). *In vivo* verursachte Deferasirox in letalen Dosen die Bildung von Mikrokernen im Knochenmark, aber nicht in der Leber von nicht eisenbeladenen Ratten. In eisenvorbeladenen Ratten wurden derartige Effekte nicht beobachtet. Deferasirox war bei Gabe an Ratten in einer Zweijahresstudie und an transgene p53+/- heterozygote Mäuse in einer Sechsmontatsstudie nicht karzinogen.

Die potenzielle Toxizität auf die reproduktive Funktion wurde an Ratten und Kaninchen untersucht. Deferasirox war nicht teratogen, führte aber in hohen Dosen, die für das nicht eisenüberladene Muttertier stark toxisch waren, zu einer erhöhten Inzidenz von Skelettveränderungen und Totgeburten bei Ratten. Auf die Fertilität oder die reproduktive Funktion hatte Deferasirox keine weiteren Auswirkungen.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat
Crospovidon Typ A
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Natriumdodecylsulfat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Die Suspension in kohlenensäurehaltigen Getränken oder Milch wird wegen der Schaumbildung bzw. des langsamen Zerfalls der Tablette nicht empfohlen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackung.
EXJADE 125 mg und EXJADE 250 mg
Packungen mit 28, 84 oder 252 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

EXJADE 500 mg

Einzelpackungen mit 28, 84 oder 252 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Mehrfachpackungen mit 294 (3 Packungen mit 98) Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummern

EXJADE 125 mg
EU/1/06/356/001
EU/1/06/356/002
EU/1/06/356/007

EXJADE 250 mg
EU/1/06/356/003
EU/1/06/356/004
EU/1/06/356/008

EXJADE 500 mg
EU/1/06/356/005
EU/1/06/356/006
EU/1/06/356/009
EU/1/06/356/010

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
28.08.2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
28.08.2011

10. Stand der Information

Januar 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

12. Kontaktadresse in Deutschland

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)
Telefax: (09 11) 273-12 160

13. Weitere Informationen

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel weitere behördlich genehmigte Informationsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim Novartis Pharma Info-Service (siehe Abschnitt 12) angefordert werden.



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt