

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EXJADE 90 mg filmovertukne tabletter
EXJADE 180 mg filmovertukne tabletter
EXJADE 360 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

EXJADE 90 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukken tablet indeholder 90 mg deferasirox.

EXJADE 180 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukken tablet indeholder 180 mg deferasirox.

EXJADE 360 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukken tablet indeholder 360 mg deferasirox.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukken tablet

EXJADE 90 mg filmovertukne tabletter

Lyseblå, ovale, bikonvekse, filmovertukne tabletter med skrå kanter og prægning (NVR på den ene side og 90 på den anden side). Omtrentlige tabletdimensioner 10,7 mm x 4,2 mm.

EXJADE 180 mg filmovertukne tabletter

Mellembå, ovale, bikonvekse, filmovertukne tabletter med skrå kanter og prægning (NVR på den ene side og 180 på den anden side). Omtrentlige tabletdimensioner 14 mm x 5,5 mm.

EXJADE 360 mg filmovertukne tabletter

Mørkeblå, ovale, bikonvekse, filmovertukne tabletter med skrå kanter og prægning (NVR på den ene side og 360 på den anden side). Omtrentlige tabletdimensioner 17 mm x 6,7 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

EXJADE er indiceret til behandling af kronisk jernophobning forårsaget af hyppige blodtransfusioner (≥ 7 ml/kg/måned pakkede røde blodceller) hos patienter i alderen 6 år og ældre, der har beta-talassæmi major.

EXJADE er yderligere indiceret til behandling af kronisk jernophobning, forårsaget af blodtransfusioner, i de tilfælde hvor deferoxamin-behandling er kontraindiceret eller utilstrækkelig. Indikationen gælder for de følgende patientgrupper:

- pædiatriske patienter med beta-talassæmi major med jernophobning forårsaget af regelmæssige blodtransfusioner (≥ 7 ml/kg/måned af pakkede røde blodceller) i alderen 2 til 5 år,

- voksne og pædiatriske patienter med beta-talassæmi major med jernophobning forårsaget af sjældne blodtransfusioner (< 7 ml/kg/måned pakkede røde blodceller) i alderen 2 år og derover,
- voksne og pædiatriske patienter med andre anæmier i alderen 2 år og derover.

Hos patienter i alderen 10 år og derover med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer er EXJADE indiceret til behandling af kronisk jernophobning, der kræver kelatbehandling, når deferoxamin-behandling er kontraindiceret eller utilstrækkelig.

4.2 Dosering og administration

Behandling med EXJADE skal påbegyndes og vedligeholdes af læger med erfaring i behandling af kronisk jernophobning.

Dosering

Transfusionsbetinget jernophobning

Det anbefales, at behandlingen påbegyndes efter transfusion af omkring 20 enheder (cirka 100 ml/kg) pakkede røde blodceller (PRBC), eller når klinisk monitorering afdækker tegn på, at kronisk jernophobning er til stede (fx serum-ferritin > 1.000 µg/l). Doser (i mg/kg) skal beregnes og afrundes til nærmeste hele tabletstørrelse.

Målene med kelatbehandling er at fjerne mængden af jern, der administreres i transfusioner og, om nødvendigt, at reducere den eksisterende jernbelastning.

Der skal udvises forsigtighed hos alle patienter under kelatbehandling for at minimere risikoen for overkelering (se pkt. 4.4).

I EU fås lægemidler, der indeholder deferasirox som filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter. Disse markedsføres under forskellige handelsnavne som generiske alternativer til EXJADE. På grund af forskellige farmakokinetiske profiler, er en 30 % lavere dosis af EXJADE filmovertrukne tabletter nødvendig sammenlignet med den anbefalede dosis for EXJADE dispergible tabletter (se pkt. 5.1).

Tabel 1 Anbefalede doser til jernophobning grundet transfusioner

	Filmovertrukne tabletter	Transfusioner	Serum-ferritin
Startdosis	14 mg/kg/dag	Efter 20 enheder (ca. 100 ml/kg) af PRBC	eller >1.000 µg/l
Alternativ startdosis	21 mg/kg/dag	>14 ml/kg/måned af PRBC (ca. >4 enheder/måned for en voksen)	
	7 mg/kg/dag	<7 ml/kg/måned af PRBC (ca. <2 enheder/måned for en voksen)	
Til velbehandlede deferoxamin-patienter	En tredjedel af deferoxamindosis		
Monitorering			Månedligt
Målinterval			500-1.000 µg/l
Korrektionstrin (hver 3.-6. måned)	Øget dosis 3,5 - 7 mg/kg/dag Op til 28 mg/kg/dag		>2.500 µg/l
	Nedsat dosis 3,5 - 7 mg/kg/dag Til patienter behandlet med doser >21 mg/kg/dag - Når målet er nået		≤2.500 µg/l 500-1.000 µg/l
Maksimal dosis	28 mg/kg/dag		
Overvej afbrydelse			<500 µg/l

Startdosis

Anbefalet startdosis for EXJADE filmovertrukne tabletter er 14 mg/kg kropsvægt.

En startdosis på 21 mg/kg for EXJADE filmovertrukne tabletter kan tages i betragtning for patienter, der har brug for reduktion af forhøjede jern-niveauer, og som også modtager mere end 14 ml/kg/måned pakkede røde blodceller (omkring > 4 enheder/måned for en voksen).

En startdosis på 7 mg/kg EXJADE filmovertrukne tabletter kan tages i betragtning for patienter, der ikke har brug for reduktion af jern-niveauer i kroppen, og som også modtager mindre end 7 mg/kg/måned pakkede røde blodceller (omkring < 2 enheder/måned for en voksen). Patientens respons skal monitoreres, og dosisøgninger bør overvejes, hvis der ikke opnås tilstrækkelig virkning (se pkt. 5.1).

For patienter, der allerede er i tilfredsstillende behandling med deferoxamin, kan en startdosis for EXJADE filmovertrukne tabletter, der numerisk er en tredjedel af deferoxamindosis, overvejes. Eksempelvis kan en patient, der modtager 40 mg/kg/dag af deferoxamin fem dage om ugen (eller tilsvarende), overføres til en daglig startdosis på 14 mg/kg/dag af EXJADE filmovertrukne tabletter. Når dette resulterer i en daglig dosis, der er mindre end 14 mg/kg kropsvægt, skal patientens respons monitoreres. Hvis der ikke opnås tilstrækkelig virkning, skal en dosisøgning overvejes (se pkt. 5.1).

Dosisjustering

Det anbefales, at serum-ferritin monitoreres hver måned, og at dosis af EXJADE filmovertrukne tabletter justeres, hvis nødvendigt, hver 3. til 6. måned, ud fra udviklingen i serum-ferritin.

Dosisjusteringer kan gøres i trin af 3,5 til 7 mg/kg, og skal skræddersys til den enkelte patients respons og terapeutiske mål (vedligeholdelse eller reduktion af jernophobning). Hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret ved doser på 21 mg/kg (fx serum-ferritinniveauer vedvarende over 2.500 µg/l uden at vise en aftagende udvikling over tid), bør doser op til 28 mg/kg overvejes. Der er på nuværende tidspunkt begrænsede langtidseffekt- og sikkerhedsdata fra udførte kliniske forsøg for EXJADE dispergible tabletter anvendt ved doser over 30 mg/kg (264 patienter fulgt i gennemsnitlig 1 år efter dosisoptrapning). Hvis der kun er opnået meget dårlig kontrol med hæmosiderosen ved doser på op til 21 mg/kg (filmovertrukket tablet er dosisækvivalent med 30 mg/ml dispergible tabletter), er det ikke sikkert, at tilfredsstillende kontrol kan opnås med en yderligere øgning af dosis (til et maksimum på 28 mg/kg), og alternative behandlingsmuligheder bør overvejes. Hvis der ikke opnås tilfredsstillende kontrol ved doser over 21 mg/kg, bør behandlingen ikke opretholdes, og når det er muligt, bør alternativ behandling overvejes. Doser over 28 mg/kg anbefales ikke, da der kun er begrænset erfaring med doser over dette niveau (se pkt. 5.1).

Hos patienter behandlet med doser over 21 mg/kg bør dosisreduktion i trin på 3,5 til 7 mg/kg overvejes, når der er opnået kontrol (fx serum-ferritinniveauer permanent ≤ 2.500 µg/l og med en faldende tendens over tid). Hos patienter, hvis serum-ferritinniveauer har nået målet (som regel mellem 500 og 1.000 µg/l), bør det overvejes at foretage dosisreduktion i trin på 3,5 til 7 mg/kg for at vedligeholde serum-ferritinniveauer inden for det terapeutiske interval, og for at minimere risikoen for overkelering. Afbrydelse af behandlingen skal overvejes, hvis serum-ferritin falder konsekvent under 500 µg/l (se pkt. 4.4).

Ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer

Kelatbehandling må kun initieres, når der er påviseligt jernoverskud (jernkoncentration i leveren [LIC] ≥ 5 mg Fe/g tørvægt eller serum-ferritin konsekvent > 800 µg/l). LIC er den foretrukne metode til bestemmelse af jernoverskud og bør anvendes, når den er tilgængelig. Der skal udvises forsigtighed hos alle patienter under kelatbehandling for at minimere risikoen for overkelering (se pkt. 4.4).

I EU fås lægemidler, der indeholder deferasirox som filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter. Disse markedsføres under forskellige handelsnavne som generiske alternativer til EXJADE. På grund af forskellige farmakokinetiske profiler, er en 30 % lavere dosis af EXJADE filmovertrukne tabletter nødvendig sammenlignet med den anbefalede dosis for EXJADE dispergible tabletter (se pkt. 5.1).

Tabel 2 Anbefalede doser til ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer

	Filmovertrukne tabletter	Jernkoncentration i lever (LIC)*		Serum-ferritin
Startdosis	7 mg/kg/dag	≥ 5 mg Fe/g tørvægt	eller	> 800 µg/l
Monitorering				Månedligt
Korrektionstrin (hver 3.-6. måned)	Øget dosis 3,5 - 7 mg/kg/dag	≥ 7 mg Fe/g tørvægt	eller	> 2.000 µg/l
	Nedsat dosis 3,5 - 7 mg/kg/dag	< 7 mg Fe/g tørvægt	eller	≤ 2.000 µg/l
Maksimal dosis	14 mg/kg/dag Til voksne patienter			
	7 mg/kg/dag Til pædiatriske patienter			
	7 mg/kg/dag Til både voksne og pædiatriske patienter	Ikke vurderet	og	≤ 2.000 µg/l
Afbrydelse		< 3 mg Fe/g tørvægt	eller	< 300 µg/l
Genbehandling		Anbefales ikke		

*LIC er den foretrukne metode til bestemmelse af jernophobning.

Startdosis

Den anbefalede daglige initialdosis af EXJADE filmovertrukne tabletter hos patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer er 7 mg/kg kropsvægt.

Dosisjustering

Det anbefales, at serumferritin monitoreres hver måned for at kunne vurdere patientens repons på behandlingen, og for at minimere risikoen for overkelering (se pkt. 4.4). Hver 3 til 6 måned bør det overvejes at øge dosis med 3,5-7 mg/kg, hvis patientens LIC er ≥ 7 mg Fe/g tørvægt, eller hvis serumferritin konsekvent er $> 2.000 \mu\text{g/l}$ og ikke viser en nedadgående tendens, og hvis lægemidlet er veltolereret. Doser af EXJADE filmovertrukne tabletter over 14 mg/kg anbefales ikke, da der ikke er nogen erfaring med doser over dette niveau hos patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer.

Dosis af EXJADE filmovertrukne tabletter må ikke overstige 7 mg/kg hos både pædiatriske og voksne patienter, hvor LIC ikke blev bestemt, og serumferritin er $\leq 2000 \mu\text{g/l}$.

Hos patienter, hvor dosis er øget til > 7 mg/kg, anbefales det at reducere dosis til 7 mg/kg eller derunder, når LIC er < 7 mg Fe/g tørvægt eller serumferritin er $\leq 2000 \mu\text{g/l}$.

Behandlingsophør

Behandlingen skal ophøre, når der er opnået et tilfredsestillende jernniveau i kroppen (LIC < 3 mg Fe/g tørvægt eller serumferritin $< 300 \mu\text{g/l}$). Der er ingen tilgængelige data for genoptagelse af behandlingen hos patienter, der genophober jern efter at have opnået et tilfredsestillende jernniveau i kroppen, og derfor kan det ikke anbefales at genoptage behandlingen.

Specielle populationer

Ældre patienter (≥ 65 år)

Dosisrekommendationer for ældre patienter er de samme som ovenfor. I kliniske studier har ældre patienter oplevet en højere frekvens af bivirkninger end yngre patienter (specielt diarré) og bør monitoreres tæt for bivirkninger, der kan kræve dosisjustering.

Pædiatrisk population

Transfusionsbetinget jernophobning:

Dosisrekommendationer for pædiatriske patienter i alderen 2 til 17 år med transfusionsbetinget jernophobning er de samme som for ældre patienter (se pkt. 4.2). Det anbefales, at serum-ferritin monitoreres hver måned for at kunne vurdere patientens repons på behandlingen, og for at minimere risikoen for overkelering (se pkt. 4.4). Ved beregning af dosis skal ændringer i vægten for pædiatriske patienter over tid tages i betragtning.

Hos børn med transfusionsbetinget jernophobning mellem 2 og 5 år er eksponeringen mindre end hos voksne (se pkt. 5.2). Denne aldersgruppe kan derfor behøve højere doser, end hvad der er nødvendigt hos voksne. Imidlertid bør startdosis være den samme som hos voksne, efterfulgt af individuel titrering.

Ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer:

Hos pædiatriske patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer bør dosis af EXJADE filmovertrukne tabletter ikke overstige 7 mg/kg. Det er vigtigt at udføre en omhyggelig monitorering af LIC og serum-ferritin hos disse patienter for at undgå overkelering (se pkt. 4.4). I tillæg til månedlige serum-ferritin-målinger skal LIC monitoreres hver 3. måned, når serum-ferritin er $\leq 800 \mu\text{g/l}$.

Børn fra fødsel til 23 måneder:

EXJADEs sikkerhed og virkning hos børn i alderen fra fødsel til 23 måneder er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Patienter med nedsat nyrefunktion

EXJADE har ikke været undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion og er kontraindiceret hos patienter med estimeret kreatinin-clearance < 60 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Patienter med nedsat leverfunktion

EXJADE anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class C). Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class B) bør dosis reduceres betydeligt efterfulgt af gradvis dosisøgning op til en grænse på 50% af anbefalet dosis til patienter med normal leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2); EXJADE skal anvendes med forsigtighed hos disse patienter. Leverfunktionen bør monitoreres hos alle patienter før behandling, hver 2. uge i løbet af den første måned og derefter hver måned (se pkt. 4.4).

Administration

Til oral anvendelse.

Filmovertrukne tabletter bør sluges hele med lidt vand. For patienter, som ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan filmovertrukne tabletter knuses og indtages ved at drysse hele dosen ud over blød mad, som fx yoghurt eller æblemos. Dosen bør indtages med det samme og fuldstændigt og bør ikke gemmes til senere brug.

De filmovertrukne tabletter skal tages én gang dagligt, helst på samme tidspunkt hver dag, og kan indtages på tom mave eller sammen med et let måltid (se pkt. 4.5 og 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kombination med andre jernkelator-behandlinger da sikkerheden af sådanne kombinationer ikke er klarlagt (se pkt. 4.5).

Patienter med estimeret kreatinin-clearance < 60 ml/min.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nyrefunktion

Deferasirox har kun været undersøgt hos patienter med *baseline* serum-kreatinin inden for det aldersbestemte normalområde.

I kliniske studier forekom stigninger i serum-kreatinin hos omkring 36% af patienterne. Forhøjelserne var på > 33% i ≥ 2 på hinanden følgende tilfælde, og nogle gange over den øvre grænse af normalområdet. Disse var dosisafhængige. Omkring to tredjedele af patienterne med forøget serum-kreatinin vendte tilbage til niveauet under 33% uden dosisjustering. Hos den sidste tredjedel reagerede forøgelsen af serum-kreatinin ikke altid på en dosisreduktion eller dosisafbrydelse. I nogle tilfælde sås kun en stabilisering af serum-kreatinin niveauet efter dosisreduktion. Der er efter markedsføringen rapporteret tilfælde af akut nyresvigt ved brug af deferasirox (se pkt. 4.8). Der er efter markedsføringen set tilfælde, hvor forværring af nyrefunktionen har ført til nyresvigt, som har krævet midlertidig eller permanent dialyse.

Årsagerne til stigningerne i serum-kreatinin er ikke blevet klarlagt. Speciel opmærksomhed bør derfor rettes mod monitorering af serum-kreatinin hos patienter, der samtidig får lægemidler, der undertrykker nyrefunktionen, og hos patienter, der får høje doser af deferasirox og/eller lav hyppighed af transfusioner (< 7 ml/kg/måned pakkede røde blodceller eller < 2 enheder/måned for en voksen). Selvom der ikke blev observeret en stigning af bivirkninger i nyrene efter dosisoptrapning af EXJADE dispergible tabletter til doser over 30 mg/kg i kliniske studier, kan det ikke udelukkes, at der er en øget risiko for bivirkninger i nyrene ved filmovertrukne tablet-doser over 21 mg/kg.

Det anbefales, at serum-kreatinin dobbeltbestemmes før påbegyndelse af behandling. **Serum-kreatinin, kreatinin-clearance** (estimeret med Cockcroft-Gault eller MDRD-formlen hos voksne og med Schwartz-formlen for børn) og/eller plasma-cystatin C **bør monitoreres inden behandlingsstart, ugentligt den første måned efter påbegyndelse eller ændring af behandling med EXJADE (inklusive skift til anden formulering). Efterfølgende bør monitorering finde sted månedligt.** Patienter med forud bestående nyresygdom eller patienter, som får lægemidler, der nedsætter nyrefunktionen, kan have en større risiko for komplikationer. Der bør udvises opmærksomhed omkring opretholdelse af passende hydrering af patienter, som udvikler diarré eller opkastning.

Der er efter markedsføring rapporteret om metabolisk acidose opstået under behandling med deferasirox. Hovedparten af disse patienter havde nedsat nyrefunktion, renal tubulopati (Fanconis syndrom), eller diarré, eller forhold, hvor syre-base ubalance er en kendt komplikation. Syre-base balance, bør overvåges som klinisk indiceret i disse populationer. Afbrydelse af behandling med EXJADE bør overvejes hos patienter, der udvikler metabolisk acidose.

Der er efter markedsføring rapporteret om svære tilfælde af tubulopati (fx. Fanconis syndrom) og nyresvigt forbundet med ændringer i bevidstheden i sammenhæng med hyperammoniæmisk encefalopati hos patienter behandlet med deferasirox, hovedsageligt hos børn. Det anbefales at hyperammoniæmisk encefalopati skal overvejes og ammoniakniveauet måles hos patienter, som udvikler uforklarlige ændringer i mental status under behandling med EXJADE.

Tabel 3 Dosisjustering og afbrydelse af behandling ved monitorering af nyrefunktionen

	Serum-kreatinin		Kreatinin-clearance
Inden behandlingsstart	To gange (2x)	og	En gang (1x)
Kontraindiceret			<60 ml/min
Monitorering			
- Første måned efter behandlingsstart eller dosisjustering (inklusive skift til anden formulering)	Ugentligt	og	Ugentligt
- Herefter	Månedligt	og	Månedligt
Reduktion af daglig dosis med 7 mg/kg/dag (filmovertrukken tablet), <i>hvis følgende renale parametre er set ved to på hinanden følgende kontrolbesøg og ikke kan forklares af andre årsager</i>			
Voksne patienter	>33% over gennemsnittet fra før behandling	og	Faldende <LLN* (<90 ml/min)
Pædiatriske patienter	Aldersrelateret ULN**	og/eller	Faldende <LLN* (<90 ml/min)
Efter dosisreduktion, behandlingsafbrydelse, hvis			
Voksne og børn	Forbliver >33% over gennemsnittet fra før behandling	og/eller	Faldende <LLN* (<90 ml/min)
*LLN: nedre grænse af normalområdet **ULN: øvre grænse af normalområdet			

Behandling kan, afhængigt af den enkelte patients omstændigheder, gernoptages.

Dosisreduktion eller afbrydelse kan også overvejes, hvis uregelmæssigheder opstår i niveauer for markører af nyretubulær funktion og/eller som klinisk indiceret:

- Proteinuria (test bør foretages inden behandlingsstart, og efterfølgende månedligt)
- Glukosuria hos ikke-diabetiske patienter og lave serumkoncentrationer af kalcium, fosfat, magnesium eller urat, fosfaturi, aminoaciduri (monitoreres efter behov)

Renal tubulopati er hovedsageligt set hos børn og unge med beta-talassæmi og som blev behandlet med EXJADE.

Patienter bør henvises til en nyrespecialist og yderligere specialiserede undersøgelser (så som renal biopsi) bør overvejes, hvis følgende opstår på trods af reduktion i dosis og afbrydelse af behandling:

- Serum-kreatinin forbliver signifikant forhøjet og
- Vedvarende uregelmæssigheder i en anden markør af den renale funktion (fx proteinuria, Fanconis syndrom).

Leverfunktion

Hos patienter i behandling med deferasirox, har der været observeret stigninger i leverfunktionstest. Der er efter markedsføring rapporteret tilfælde af leversvigt, hvoraf nogle havde dødelig udgang. Svære tilfælde forbundet med ændringer i bevidstheden i sammenhæng med hyperammoniæmisk encefalopati kan forekomme hos patienter behandlet med deferasirox, særligt hos børn. Det anbefales at hyperammoniæmisk encefalopati skal overvejes og ammoniakniveauet måles hos patienter, som udvikler uforklarlige ændringer i mental status under behandling med Exjade. Det skal sikres, at passende hydrering opretholdes hos patienter, som oplever volumen-depleterende tilstande (fx. diarré og opkasning), særligt hos børn med akut sygdom. De fleste rapporter om leversvigt involverede patienter med signifikante komorbiditeter inklusive allerede eksisterende kroniske leversygdomme (inklusive cirrhose og hepatitis C) og multiorgansvigt. Deferasiroxs rolle som bidragende eller forværrende faktor kan dog ikke udelukkes (se pkt. 4.8).

Det anbefales, at serum-aminotransferaser, bilirubin og alkalisk fosfatase måles inden initiering af behandling, hver 2. uge i den første måned og derefter månedligt. Hvis der er en vedholdende og progressiv forøgelse af serum-transaminase-niveauer, der ikke kan henføres til andre årsager, bør behandling med EXJADE afbrydes. En forsigtig genstart af behandling med lavere dosis, efterfulgt af en gradvis dosisforøgelse kan overvejes, når årsagen til leverfunktionstest-uregelmæssigheder er blevet klarlagt, eller når der igen er normale niveauer.

EXJADE anbefales ikke til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class C) (se pkt. 5.2).

Tabel 4 Opsummering af anbefalinger for sikkerhedsmonitorering

Test	Hyppighed
Serumkreatinin	Dobbeltestemmelse inden behandling. Ugentligt den første behandlingsmåned eller efter dosisjustering (inklusive skift til anden formulering). Månedligt herefter.
Kreatinin-clearance og/eller plasma-cystatin C	Inden behandlingsstart. Ugentligt under den første måned af behandlingen eller efter dosisjustering (inklusive skift til anden formulering). Herefter månedligt.
Proteinuri	Inden behandlingsstart. Herefter månedligt.
Andre markører på renal tubulær funktion (fx glukosuri hos ikke-diabetikere og lave niveauer af serumkalium, fosfat, magnesium eller urat, fosfaturi, aminoaciduri)	Efter behov.
Serum-aminotransferaser, bilirubin, alkalisk fosfatase	Inden behandling. Hver 2. uge den første behandlingsmåned. Månedligt herefter.
Test af hørelse og syn	Inden behandling. Årligt herefter.
Kropsvægt, højde og seksuel udvikling	Inden behandlingsstart. Årligt hos pædiatriske patienter.

Hos patienter med lav forventet levealder (fx højrisiko myelodysplastiske syndromer), specielt når comorbiditeter kan øge risikoen for bivirkninger, kan fordelene ved EXJADE være begrænset og inferior over for risikoen. Som konsekvens af dette kan det ikke anbefales at behandle disse patienter med EXJADE.

Der skal udvises forsigtighed hos ældre patienter på grund af en højere frekvens af bivirkninger (specielt diarré).

Der er meget begrænsede data om børn med ikke-transfusionsafhængig talassæmi (se pkt. 5.1). Som konsekvens heraf skal EXJADE-behandling monitoreres omhyggeligt hos pædiatriske patienter for at opdage bivirkninger og følge jernmængden. Før svært jernoverskud hos børn med ikke-transfusionsafhængig talassæmi behandles med EXJADE, skal lægen derudover være opmærksom på, at konsekvenserne af langtidsbehandling ikke er kendt hos disse patienter på nuværende tidspunkt.

Gastrointestinale reaktioner

Øvre gastrointestinal ulceration og blødning er rapporteret i patienter, inklusive unge og børn, som fik deferaxirox. Multiple ulcus er rapporteret hos nogle patienter (se pkt. 4.8). Der har været rapporter om sår kompliceret med perforering af fordøjelsessystemet. Der har også været rapporter om letale gastrointestinale blødninger, specielt hos ældre patienter der havde hæmatologiske maligniteter og/eller lavt antal blodplader. Læger og patienter skal være på vagt for tegn og symptomer på gastrointestinal ulceration og blødning under behandling med EXJADE. I tilfælde af gastrointestinal ulceration eller blødning, bør behandling med EXJADE seponeres og yderligere undersøgelser og behandling skal straks initieres. Der skal iagttages forsigtighed hos patienter, som bruger EXJADE i kombination med substanser, som vides at have ulcerogent potentiale, såsom NSAID'er, kortikosteroider eller orale bisphosphonater, hos patienter, som bruger antikoagulantia, og hos patienter med blodpladetallet under $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (se pkt. 4.5).

Hudreaktioner

Der kan forekomme hududslæt ved EXJADE-behandling. Udslættene forsvinder spontant i de fleste tilfælde. I de tilfælde, hvor afbrydelse af behandling kan være nødvendig, kan behandlingen påbegyndes igen efter udslættet er væk. Påbegyndelsen bør finde sted med en lavere dosis efterfulgt af en gradvis dosisforøgelse. I alvorlige tilfælde kan denne behandling påbegyndes igen i kombination med en kort periode af oralt administreret steroid. Der er blevet rapporteret alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige. Hvis der er mistanke om SCAR, skal EXJADE seponeres øjeblikkeligt, og behandlingen bør ikke genoptages. I forbindelse med receptudskrivelse bør patienter informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaktioner samt overvåges nøje.

Overfølsomhedsreaktioner

Der er indberettet sjældne tilfælde af alvorlige overfølsomhedsreaktioner (som anafylaksi og angioødem) hos patienter, som får deferasirox. I størstedelen af tilfældene opstod reaktionerne inden for den første måned af behandlingen (se pkt. 4.8). Hvis sådanne reaktioner indtræffer bør EXJADE seponeres, og passende medicinsk behandling iværksættes. Behandling med deferasirox må ikke genoptages hos patienter, der har oplevet en overfølsomhedsreaktion, på grund af risikoen for anafylaktisk shock (se pkt. 4.3).

Syn og hørelse

Der har været observeret auditive (nedsat hørelse) og visuelle (uklarheder i linsen) forstyrrelser (se pkt. 4.8). Det anbefales, at foretage auditive tests og synstests (inklusive funduskopi) før påbegyndelse af behandling, og skal derefter udføres med regelmæssige mellemrum (hver 12. måned). En dosisreduktion eller afbrydelse kan overvejes, hvis der ses forstyrrelser under behandlingen.

Hæmatologiske forstyrrelser

Efter markedsføring har der været indberetninger af leukopeni, trombocytopeni eller pancytopeni (eller forværring af disse cytopenier) og af forværret anæmi hos patienter behandlet med deferasirox. De fleste af disse patienter havde præ-eksisterende hæmatologiske lidelser, der ofte forbindes med knoglemarvsdepression. Det kan dog ikke udelukkes, at der er en medvirkende eller forværende effekt. Hos patienter, der udvikler uforklarlig cytopeni, bør det vurderes, om behandlingen skal afbrydes.

Andre overvejelser

Månedlig monitorering af serum-ferritin anbefales for at kunne vurdere patientens respons på behandlingen og for at undgå overkelering (se pkt. 4.2). Der anbefales dosisreduktion eller nøje monitorering af nyre- og leverfunktionen, og serum-ferritinniveauer, i perioder, hvor der behandles med høje doser, og når serum-ferritinniveauer ligger tæt på målintervallet. Det skal overvejes at afbryde behandlingen, hvis serum-ferritin falder konsekvent under 500 µg/l (ved transfusionsbetinget jernophobning) eller under 300 µg/l (ved ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer).

Resultaterne af tests for serum-kreatinin, serum-ferritin og serum-transaminaser bør registreres og vurderes regelmæssigt for tendenser.

I to kliniske studier blev vækst og kønsudvikling hos pædiatriske patienter, der blev behandlet med deferasirox i op til 5 år, ikke påvirket (se pkt. 4.8). Som en generel forholdsregel for varetagelse af pædiatriske patienter med transfusionsbetinget jernophobning bør kropsvægt, højde og kønsudvikling imidlertid monitoreres inden behandlingsstart og med regelmæssige intervaller (hver 12. måned).

Kardiel dysfunktion er en kendt komplikation ved alvorlig jernoverbelastning. Hjerterfunktionen bør monitoreres hos patienter, der har alvorlig jernoverbelastning, og som er under længerevarende behandling med EXJADE.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. fillovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Sikkerheden af deferasirox i kombination med andre jernkelatorer er ikke blevet klarlagt. Derfor må det ikke kombineres med andre jernkelatorer (se pkt. 4.3).

Interaktion med mad

C_{\max} for deferasirox fillovertrukne tabletter blev øget (med 29%), når de blev indtaget samtidigt med mad. EXJADE fillovertrukne tabletter kan tages på tom mave eller med et let måltid og helst på samme tidspunkt hver dag (se punkterne 4.2 og 5.2).

Lægemidler, der kan øge den systemiske eksponering af EXJADE

Deferasiroxmetabolisme afhænger af UGT-enzymet. Samtidig administration af deferasirox (enkeldosis på 30 mg/kg, dispergibel tablet-formulering) og den potente UGT-inducer, rifampicin, (gentagen dosis på 600 mg/dag) resulterede i en nedsat eksponering for deferasirox med 44% (90% CI: 37% - 51%) i et studie hos raske frivillige. Derfor kan samtidig anvendelse af EXJADE med potente UGT-inducere (fx rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) resultere i nedsat effekt af EXJADE. Patientens serum-ferritin bør monitoreres under og efter kombinationen, og EXJADE-dosis skal om nødvendigt justeres.

Cholestyramin reducerede signifikant deferasirox-eksponeringen i et mekanistisk studie for at bestemme graden af enterohepatisk recirkulation (se pkt. 5.2).

Interaktion med midazolam og andre lægemidler metaboliseret af CYP3A4

I et studie med raske frivillige, resulterede samtidig behandling med deferasirox dispergible tabletter og midazolam (et CYP3A4 test-substrat) i et fald i eksponering for midazolam på 17% (90% CI: 8% - 26%). I den kliniske virkelighed kan denne effekt være mere udtalt. Derfor bør forsigtighed udvises, grundet en mulig nedsat effekt, når deferasirox kombineres med stoffer, der metaboliseres af CYP3A4 (fx ciclosporin, simvastatin, hormonelle antikoceptiva, bepridil og ergotamin).

Interaktion med repaglinid og andre lægemidler metaboliseret af CYP2C8

I et studie med raske frivillige blev det påvist, at administration af deferasirox, som moderat CYP2C8-hæmmer (30 mg/kg daglig, dispergibel tablet-formulering) samtidig med repaglinid, et CYP2C8-substrat givet som enkeldosis på 0,5 mg, øgede AUC og C_{\max} for repaglinid med henholdsvis ca. 2,3 gange (90% CI [2,03-2,63]) og 1,6 gange (90% CI [1,42-1,84]). Da interaktionen ikke er blevet påvist med doser højere end 0,5 mg for repaglinid, skal samtidig brug af deferasirox og repaglinid undgås. Hvis kombinationen er nødvendig, skal der udføres nøje klinisk overvågning samt monitorering af blodglukose (se pkt. 4.4). Der kan ikke udelukkes interaktion mellem deferasirox og andre CYP2C8-substrater som paclitaxel.

Interaktion med theophyllin og andre lægemidler metaboliseret af CYP1A2

I et studie med raske frivillige blev det påvist, at samtidig administration af deferasirox som CYP1A2-hæmmer (gentagen dosis på 30 mg/kg daglig, dispergibel tablet-formulering) og CYP1A2-substratet theophyllin (enkeldosis på 120 mg) øgede theophyllin-AUC med 84% (90% CI: 73% til 95%). Efter enkeldosis-behandling var C_{\max} ikke påvirket, men en øget theophyllin- C_{\max} kan forventes ved kronisk dosering. Derfor anbefales det ikke at bruge deferasirox samtidigt med theophyllin. Hvis deferasirox og theophyllin anvendes samtidig, bør theophyllin-koncentrationen monitoreres, og reduktion af theophyllindosis bør overvejes. Interaktion mellem deferasirox og andre CYP1A2-substrater kan ikke udelukkes. For substanser, som primært metaboliseres af CYP1A2, og som har et snævert terapeutisk indeks (fx clozapin, tizanidin), gælder de samme anbefalinger som for theophyllin.

Anden information

Samtidig administration af deferasirox og aluminiumholdige antacidapræparater er ikke formelt undersøgt. Det kan ikke anbefales at tage deferasirox-tabletter sammen med aluminiumholdige antacidapræparater, selvom deferasirox har en lavere affinitet for aluminium end for jern.

Samtidig indgift af deferasirox med substanser, der har kendt ulcerogent potentiale, såsom NSAID'er (inklusive acetylsalicylsyre i høj dosis), kortikosteroider eller orale bisphosphonater kan øge risikoen for gastrointestinal toksicitet (se pkt. 4.4). Samtidig administration af deferasirox med antikoagulantia kan muligvis også øge risikoen for gastrointestinal blødning. Der kræves tæt monitorering, når deferasirox kombineres med disse substanser.

Samtidig administration af deferasirox og busulfan resulterede i øget eksponering (AUC) for busulfan, men mekanismen bag denne interaktion er ikke kendt. Hvis muligt skal farmakokinetikken (AUC, *clearance*) af en busulfan testdosis evalueres for at muliggøre dosisjustering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for deferasirox under graviditet. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet ved doser, der var toksiske for moderen (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Som en forholdsregel, frarådes det at anvende EXJADE under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt.

EXJADE kan nedsætte effekten af hormonale kontrazeptiva (se pkt. 4.5). Kvinder i den fødedygtige alder anbefales at bruge yderligere eller alternative ikke-hormonale præventionsmidler når de tager EXJADE.

Amning

I dyrestudier blev det konstanteret, at deferasirox hurtigt og i udstrakt grad blev udskilt i mælken. Der blev ikke set nogen effekt på afkommet. Det vides ikke, om deferasirox uskilles i human mælk. Amning frarådes under behandling med EXJADE.

Fertilitet

Der er ingen fertilitetsdata tilgængelige for mennesker. Hos dyr er der ikke observeret utilsigtede påvirkninger af hanner eller hunners fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

EXJADE påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som oplever den usædvanlige bivirkning svimmelhed, bør udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De hyppigste reaktioner, der er rapporteret i de udførte kliniske forsøg under kronisk behandling med deferasirox dispergible tabletter hos voksne og pædiatriske patienter, inkluderer gastrointestinale forstyrrelser (hovedsageligt kvalme, opkastning, diarré eller abdominale smerter) og hududslæt. Diarré er oftere set hos pædiatriske patienter i alderen 2 til 5 år og hos ældre patienter. Disse reaktioner er dosisafhængige, og de er som oftest milde til moderate. Reaktionerne er generelt forbigående, og de holder for det meste op, selvom behandlingen fortsættes.

Under kliniske studier med forekom dosisaafhængige forhøjelser af serum-kreatinin hos omkring 36% af patienterne, selvom de fleste blev inden for normalområdet. Fald i gennemsnitlig kreatininclearance er observeret hos både pædiatriske og voksne patienter med beta-talassæmi og jernophobning i det

første år af behandlingen, men der er tegn på, at dette ikke falder yderligere i de efterfølgende år af behandlingen. Forhøjelser af levertransaminaser er blevet rapporteret. Planer for sikkerhedsmonitorering for nyre- og leverparametre anbefales. Auditiv (nedsat hørelse) og visuelle (uklarheder i linsen) forstyrrelser er ikke almindelige, og årlige undersøgelser anbefales også (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ved brug af EXJADE (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er opstillet nedenfor med følgende opdeling: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 5

Blod og lymfesystem	
Ikke kendt:	Pancytopeni ¹ , trombocytopeni ¹ , forværret anæmi ¹ , neutropeni ¹
Immunsystemet	
Ikke kendt:	Allergiske reaktioner (inklusive anafylaktiske reaktioner og angioødem) ¹
Metabolisme og ernæring	
Ikke kendt:	Metabolisk acidose ¹
Psyriske forstyrrelser	
Ikke almindelig:	Angst, søvnforstyrrelser
Nervesystemet	
Almindelig:	Hovedpine
Ikke almindelig:	Svimmelhed
Øjne	
Ikke almindelig:	Katarakt, makulopati
Sjælden:	Optisk neuritis
Øre og labyrint	
Ikke almindelig:	Døvhed
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke almindelig:	Smerter i strubehoved
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig:	Diarré, forstoppelse, opkastning, kvalme, abdominalsmerter, abdominal udspiling, dyspepsi
Ikke almindelig:	Gastrointestinal blødning, gastrisk ulcus (inklusive multiple ulcra), ulcus duodeni, gastritis
Sjælden:	Øsofagitis
Ikke kendt:	Gastrointestinal perforation ¹ , akut pancreatitis ¹
Lever og galdeveje	
Almindelig:	Forhøjede aminotransferaser
Ikke almindelig:	Hepatitis, cholelithiasis
Ikke kendt:	Leversvigt ^{1,2}
Hud og subkutane væv	
Almindelig:	Udslæt, kløe
Ikke almindelig:	Pigmentforstyrrelser
Sjælden:	Lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Ikke kendt:	Stevens-Johnsons syndrom ¹ , allergisk vaskulitis ¹ , urticaria ¹ , erythema multiforme ¹ , alopeci ¹ , toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ¹

Nyrer og urinveje

Meget almindelig:	Forhøjet blod-kreatinin
Almindelig:	Proteinuri
Ikke almindelig:	Renale tubulære forstyrrelser ² (erhvervet Fanconis syndrom), glukosuri
Ikke kendt:	Akut nyresvigt ^{1, 2} , tubulointerstitial nefritis ¹ , nefrolitiasis ¹ , renal tubulær nekrose ¹

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke almindelig:	Feber, ødem, træthed
------------------	----------------------

¹ Bivirkninger indberettet fra erfaringer efter markedsføring. Disse stammer fra spontane rapporter, hvor det ikke altid er muligt at fastsætte en pålidelig frekvens eller årsagssammenhæng med eksponering af lægemidlet.

² Svære former forbundet med ændringer i bevidstheden i sammenhæng med hyperammoniemisk encefalopati er blevet rapporteret.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Galdesten og relaterede biliære sygdomme blev rapporteret hos omkring 2% af patienterne. Forhøjelser af levertransaminase blev rapporteret som bivirkning hos 2%. Transaminaseniveauer, der var mere end 10 gange over normalområdet øverste grænse, hvilket indikerer hepatitis, var usædvanlige (0,3%). Efter markedsføring er leversvigt, som nogle gange var fatalt, blevet rapporteret med deferasirox (se pkt. 4.4). Der er efter markedsføring rapporteret om metabolisk acidose. Hovedparten af disse patienter havde nedsat nyrefunktion, renal tubulopati (Fanconis syndrom), eller diarré, eller forhold, hvor syre-base ubalance er en kendt komplikation (se pkt. 4.4). Der er rapporteret om tilfælde af alvorlig akut pancreatitis uden dokumenterede underliggende biliære tilstande. Som ved anden jernkelaterende behandling har højfrekvent høretab og linseuigennemsigtighed (tidlig katarakt) sjældent været observeret hos patienter i behandling med deferasirox (se pkt. 4.4).

Kreatininclearance ved transfusionsbetinget jernophobning

I en retrospektiv meta-analyse af 2.102 voksne og pædiatriske beta talassæmi-patienter med transfusionsbetinget jernophobning, der blev behandlet med deferasirox dispergible tabletter i to randomiserede og fire åbne studier af op til fem års varighed, blev der i løbet af det første behandlingsår observeret et gennemsnitligt fald i kreatinin-clearance på 13,2% hos voksne patienter (95% CI: -14,4% til -12,1%; n=935) og på 9,9% (95% CI: -11,1% til -8,6%; n=1.142) hos pædiatriske patienter. Hos 250 patienter, der blev fulgt i op til fem, blev der ikke observeret yderligere fald i det gennemsnitlige kreatininclearance-niveau.

Klinisk studie hos patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer

I et 1-årigt studie hos patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer og jernophobning (dispergible tabletter med en dosis på 10 mg/kg/day) var diarré (9,1%), udslæt (9,1%) og kvalme (7,3%) de hyppigste bivirkninger ved forsøgslægemidlet. Unormale værdier for serum-kreatinin og kreatininclearance blev indberettet hos henholdsvis 5,5% og 1,8% patienterne. Stigninger i leveraminotransferaser til over 2 gange *baseline* og 5 gange den øvre grænse for normalværdien blev rapporteret hos 1,8% af patienterne.

Pædiatrisk population

I to kliniske studier blev vækst og seksuel udvikling ikke påvirket hos pædiatriske patienter behandlet med deferasirox i op til 5 år (se pkt. 4.4).

Diarré er rapporteret oftere hos pædiatriske patienter i alderen 2 til 5 år end hos ældre patienter.

Renal tubulopati har hovedsagelig været rapporteret hos børn og unge med beta-talassæmi behandlet med deferasirox. I rapporter efter markedsføring, blev det set at en stor del af tilfældene af metabolisk acidose forekom hos børn i forbindelse med Fanconis syndrom.

Der er blevet rapporteret om akut pancreatitis, særligt hos børn og unge.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Tidlige tegn på akut overdosering er bivirkninger relateret til mave-tarm-kanalen såsom mavesmerter, diarré, kvalme og opkast. Lever- og nyresygdomme er blevet rapporteret, herunder tilfælde af øget leverenzym og kreatin med bedring efter seponering af behandlingen. En fejlagtig administration, af en enkelt dosis på 90 mg/kg, resulterede i Fanconis syndrom, som forsvandt efter behandlingen.

Der findes ingen specifik antidot for desferasirox. Såfremt det er klinisk hensigtsmæssigt, kan standardprocedurer til behandling af overdosering og symptomatisk behandling være nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Jernkelerende præparat, ATC-kode: V03AC03

Virkningsmekanisme

Deferasirox er en oralt aktiv kelator, der er stærkt selektiv for jern (III). Det er en tridentat ligand, der binder jern med høj affinitet med en ratio på 2:1. Deferasirox fremmer ekskretionen af jern, primært i fæces. Deferasirox har lav affinitet for zink og kobber, og forårsager ikke lave serum-niveauer for disse metaller.

Farmakodynamisk virkning

I et studie i metabolisk jernbalance hos voksne talassæmi-patienter med jernophobning, forårsagede daglige deferasirox-doser på 10, 20 og 40 mg/kg (dispergibel tablet-formulering) en gennemsnitlig nettoudskillelse på henholdsvis 0,119, 0,329 og 0,445 mg Fe/kg kropsvægt/dag.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kliniske studier omkring virkningen blev udført med EXJADE dispergible tabletter (nedenfor nævnt som 'deferasirox'). Sammenlignet med deferasirox dispergible tabletformuleringen er dosis for deferasirox filmovertrukne tabletter 30% lavere end dosis for deferasirox dispergible tabletter, afrundet til nærmeste hele tablet (se pkt. 5.2).

Deferasirox er undersøgt hos 411 voksne (alder ≥ 16 år) og 292 pædiatriske patienter (alder 2 til < 16 år) med kronisk jernophobning forårsaget af blodtransfusioner. Af de pædiatriske patienter var 52 af disse 2 til 5 år gamle. De underliggende tilstande, der krævede blodtransfusion, inkluderede beta-talassæmi, seglcelleanæmi og andre medfødte og erhvervede anæmier (myelodysplastiske syndromer [MDS], Diamond-Blackfan-syndrom, aplastisk anæmi og andre meget sjældne anæmier).

Daglig behandling med den dispergible tablet-formulering for deferasirox med doser på 20 og 30 mg/kg i et år hos voksne og pædiatriske patienter med beta-talassæmi, som hyppigt modtog transfusioner, førte til reduktioner i indikatorer for totalt kropsjern; lever-jernkoncentrationen blev reduceret med henholdsvis omkring -0,4 og -8 mg Fe/g lever (biopsi-tørvægt) i gennemsnit, og serum-ferritin blev reduceret med henholdsvis omkring -36 og -926 $\mu\text{g/l}$ i gennemsnit. Ved samme doser var ratioen for jernudskillelse: jernindtag henholdsvis 1,02 (hvilket indikerer netto-jernbalance) og 1,67 (hvilket indikerer netto-jernudskillelse). Deferasirox forårsagede lignende respons hos patienter med jernophobning med andre anæmier. Daglige doser (dispergible tablet-formulering) på 10 mg/kg i et år kunne opretholde leverjern og serum-ferritinniveauer og forårsage netto jernbalance hos patienter, der sjældent modtog transfusioner eller udskiftningstransfusioner. Serum-ferritin, der blev vurderet ved månedlig monitorering, afspejlede ændringer i lever-jernkoncentration. Dette tyder på, at tendenser i serum-ferritin kan anvendes til at monitorere respons på behandling. Begrænsede

kliniske data (29 patienter med normal hjertefunktion ved *baseline*), der blev opnået med MRI, indikerer, at behandling med deferasirox 10-30 mg/kg/dag (dispergibel tablet-formulering) i 1 år også kan reducere jern-niveauer i hjertet (i gennemsnit, MRI T2* øget fra 18,3 til 23,0 millisekunder).

Hovedanalysen af det afgørende sammenligningsstudie hos 586 patienter med beta-talassæmi og transfusionsbetinget jernophobning viste ikke non-inferiority af deferasirox dispergible tabletter sammenlignet med deferoxamin i analysen af den totale patientpopulation. I en post-hoc-analyse af dette studie blev non-inferiority-kriteriet opnået i undergruppen af patienter med lever-jernkoncentration ≥ 7 mg Fe/g biopsi-tørvægt behandlet med deferasirox dispergible tabletter (20 og 30 mg/kg) eller deferoxamin (35 til ≥ 50 mg/kg). Hos patienter med lever-jernkoncentration < 7 mg Fe/g biopsi-tørvægt, der blev behandlet med deferasirox dispergible tabletter (5 og 10 mg/kg) eller deferoxamin (20 eller 35 mg/kg), blev non-inferiority imidlertid ikke opnået. Dette skyldtes ubalance i doseringen af de to kelatorer. Denne ubalance opstod, fordi patienter på deferoxamin fik tilladelse til at blive på deres før-studiedosering, selvom denne dosis var højere end den protokolspecificerede dosis. 56 patienter under 6 år deltog i dette afgørende studie, 28 af dem modtagende deferasirox dispergible tabletter.

Det fremgik af prækliniske og kliniske studier, at deferasirox dispergible tabletter kunne være ligeså aktive som deferoxamin, når de blev administreret i en dosissratio på 2:1 (det vil sige en dosis deferasirox dispergible tabletter, der numerisk er halvdelen af deferoxamindosis). For deferasirox filmovertrukne tabletter kan en dosissratio på 3:1 overvejes (det vil sige at en dosis af deferasirox filmovertrukne tabletter, der numerisk er en tredjedel af deferoxamindosis). Imidlertid blev denne dosisrekommendation ikke vurderet prospektivt i de kliniske studier.

I tillæg, producerede deferasirox dispergible tabletter i dosis op til 20 og 30 mg/kg et fald i lever-jernkoncentration og serum-ferritin sammenlignelig med det opnået hos patienter med beta-talassæmi. Dette forekom hos patienter med lever-jernkoncentration ≥ 7 mg Fe/g biopsi-tørvægt med forskellige sjældne anæmier eller seglcellesygdom.

Der blev udført et placebo-kontrolleret randomiseret studie hos 225 patienter med MDS (lav/int-1 risiko) og transfusionsbetinget jernophobning. Resultaterne af studiet antyder, at der er en positiv effekt af deferasirox på hændelsesfri overlevelseshastighed (EFS, et sammensat endepunkt inklusive ikke-dødelig hjerte- eller leverpåvirkning) og på serumferritinniveauer. Sikkerhedsprofilen var i overensstemmelse med tidligere studier hos voksne MDS patienter.

267 børn i alderen 2 til < 6 år (ved studieoptagelse) med transfusionsbetinget hæmosiderose fik deferasirox i et 5-års observationsstudie. Der var ingen klinisk relevante forskelle i sikkerhed og tolerabilitet af Exjade hos pædiatriske patienter i alderen 2 til < 6 år sammenlignet med den samlede population af voksne og ældre børn, inklusive stigning i serum-kreatinin på $> 33\%$ og over den øvre normalgrænse ved ≥ 2 på hinanden følgende målinger (3,1%) samt stigning i alanin-aminotransferase (ALAT) til mere end 5 gange den øvre normalgrænse (4,3%). Der blev rapporteret enkeltstående tilfælde af stigning i ALAT og aspartat-aminotransferase hos henholdsvis 20,0% og 8,3% af de 145 patienter, som gennemførte studiet.

173 voksne og pædiatriske patienter med transfusionsafhængig talassæmi eller myelodysplastisk syndrom blev behandlet i 24 uger i et studie, der undersøgte sikkerheden af deferasirox filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter. Der blev observeret en sammenlignelig sikkerhedsprofil for filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter.

Der blev udført et åbent 1:1 randomiseret studie hos 224 pædiatriske patienter i alderen 2 til < 18 år med transfusionsbetinget anæmi og jernophobning for at evaluere behandlingscompliance, effekt og sikkerhed af deferasirox granulat-formuleringen sammenlignet med dispergibel tablet-formuleringen. Størstedelen af patienterne (142, 63,4%) i studiet havde beta-talassæmi major, 108 (48,2%) patienter var naive over for jernkelationsterapi (IKT) (medianalder 2 år, 92,6% i alderen 2 til < 10 år) og 116 (51,8%) var tidligere behandlet med IKT (medianalder 7,5 år, 71,6% i alderen 2 til < 10 år) hvoraf 68,1% tidligere havde modtaget deferasirox. I den primære analyse udført i IKT-naive patienter efter 24 ugers behandling var compliance 84,26% og 86,84% i henholdsvis behandlingsarmen med

deferasirox dispergible tabletter og behandlingsarmen med deferasirox granulat, med ingen statistisk signifikant forskel. Tilsvarende var der ingen statistisk signifikant forskel i gennemsnitlig ændring fra baseline i serumferritin (SF) værdier mellem de to behandlingsarme (-171,52 µg/l [95% CI: -517,40, 174,36] for dispergible tabletter [DT] and 4,84 µg/l [95% CI: -333,58, 343,27] for granulat-formuleringen, forskellen mellem gennemsnit [granulat – DT] 176,36 µg/l [95% CI: -129,00, 481,72], to-sidet p-værdi = 0,25). Studiet konkluderede at der ikke var forskel i behandlingskompliance og effekt mellem armene for deferasirox granulat og deferasirox dispergible tabletter ved forskellige tidspunkter (24 og 48 uger). Sikkerhedsprofilen var overordnet set sammenlignelig mellem granulat og dispergible tabletter formuleringerne.

Deferasirox dispergible tabletter blev vurderet i et 1-årigt randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie hos patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer og jernphobning. Studiet sammenlignede virkningen af to forskellige deferasirox-behandlinger med dispergible tabletter (startdoser på 5 og 10 mg/kg/dag, 55 patienter i hver arm) og tilsvarende placebo (56 patienter). Studiet indrullerede 145 voksne og 21 pædiatriske patienter. Den primære effektparameter var ændringen i jernkoncentrationen i leveren (LIC) fra *baseline* efter 12 måneders behandling. En af de sekundære effektparametre var ændringen i serumferritin mellem *baseline* og fjerde kvartal. Ved en startdosis på 10 mg/kg/dag medførte deferasirox dispergible tabletter reduktioner i indikatorer for total-jern i kroppen. I gennemsnit faldt jernkoncentrationen i leveren med 3,80 mg Fe/g tørvægt hos patienter, der blev behandlet med deferasirox dispergible tabletter (startdosis 10 mg/kg/dag), og steg med 0,38 mg Fe/g tørvægt hos patienter, der fik placebo (p<0,001). I gennemsnit faldt serumferritin med 222,0 µg/l hos patienter, der blev behandlet med deferasirox dispergible tabletter (startdosis 10 mg/kg/dag), og steg med 115 µg/l hos patienter, der fik placebo (p<0,001).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

EXJADE filmovertrukne tabletter udviser højere biotilgængelighed sammenlignet med EXJADE dispergible tabletter. Efter justering af styrken var den filmovertrukne tablet-formulering (360 mg) ækvivalent med EXJADE dispergible tabletter (500 mg), hvad angik det gennemsnitlige areal under tidskurven for plasmakoncentrationen (AUC) under faste. C_{max} steg med 30% (90% CI: 20,3%-40,0%), men den kliniske dosis-respons-analyse viste intet bevis på nogen klinisk relevant effekt af en sådan stigning.

Absorption

Deferasirox (dispergibel tablet-formulering) bliver absorberet efter oral administration med en mediantid til maximum plasmakoncentration (t_{max}) på omkring 1,5 til 4 timer. Den absolutte biotilgængelighed (AUC) af deferasirox (dispergibel tablet-formulering) er omkring 70% sammenlignet med en intravenøs dosis. Den absolutte biotilgængelighed af den filmovertrukne tablet-formulering er ikke fastlagt. Biotilgængeligheden af deferasirox filmovertrukne tabletter var 36% højere end den for dispergible tabletter.

Et studie om madens effekt på indtagelse af filmovertrukne tabletter hos raske, fastende forsøgspersoner sammen med et måltid med enten et lavt fedtindhold (fedtindhold<10% af kalorieindtaget) eller sammen med et måltid med et højt fedtindhold (fedtindhold>50% af kalorieindtaget), viste et lille fald i AUC og C_{max} (11% og 16%, respektivt). Efter indtagelse af et måltid med højt fedtindhold steg AUC og C_{max} (18% og 29%, respektivt). Ændring af formuleringen og effekten af måltider med højt fedtindhold kan have en forstærkende effekt på stigningen i C_{max} , hvorfor det anbefales at de filmovertrukne tabletter tages på tom mave eller med et let måltid.

Fordeling

Deferasirox er stærkt (99%) proteinbundet til plasmaproteiner. Deferasirox er næsten udelukkende bundet til serum-albumin, og har et lavt fordelingsvolumen på omkring 14 liter i voksne.

Biotransformation

Glucoronidering er den primære metaboliske vej for deferasirox, med efterfølgende udskillelse i galden. Dekonjugering af glukuronider i tarmen og efterfølgende reabsorption (enterohepatisk recirkulation) er sandsynlig; i et studie med raske frivillige resulterede administration af cholestyramin efter en enkelt dosis deferasirox i en 45% nedsættelse i eksponeringen (AUC) af deferasirox.

Deferasirox bliver primært gluconideret af UGT1A1 og i mindre grad af UGT1A3.

CYP450-katalyseret (oxidativ) metabolisme af deferasirox er tilsyneladende mindre i mennesker (8%).

In vitro blev der ikke observeret hæmning af deferasirox-metabolisme af hydroxyurea.

Elimination

Deferasirox og dets metabolitter bliver primært udskilt i fæces (84% af dosis). Renal udskillelse af deferasirox og dets metabolitter er minimal (8% af dosis). Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) varierede fra 8 til 16 timer. Transportproteinerne MRP2 og MXR (BCRP) er involveret i den biliære udskillelse af deferasirox.

Linearitet/non-linearitet

C_{\max} og AUC_{0-24h} for deferasirox øgedes næsten lineært med dosis ved ligevægtstilstande. Ved gentagen dosering øgedes eksponeringen med en akkumulationsfaktor på 1,3 til 2,3.

Karakteristika i patienter

Pædiatriske patienter

Den samlede eksponering af unge (12 til ≤ 17 år) og børn (2 til ≤ 12 år) for deferasirox efter enkelte og gentagne doser var lavere end for voksne patienter. Hos børn under 6 år var eksponeringen omkring 50% lavere end hos voksne. Da dosering er justeret individuelt i henhold til respons, forventes dette ikke at have kliniske konsekvenser.

Køn

Kvinder har en moderat mindre påviselig clearance (med 17,5%) for deferasirox sammenlignet med mænd. Da dosering er justeret individuelt i henhold til respons, forventes dette ikke at have kliniske konsekvenser.

Ældre patienter

Farmakokinetiken for deferasirox er ikke undersøgt for ældre patienter (65 år eller derover).

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Farmakokinetiken for deferasirox er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Farmakokinetikken af deferasirox blev ikke påvirket af lever-aminotransferaseværdier på op til 5 gange den øvre grænse af normalområdet.

I et klinisk studie, hvor der blev givet enkeltdoser på 20 mg deferasirox dispergible tabletter/kg, var den gennemsnitlige eksponering øget med 16% hos personer med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class A) og med 76% hos personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class B) sammenlignet med personer med normal leverfunktion. Den gennemsnitlige C_{\max} af deferasirox hos personer med let til moderat nedsat leverfunktion var øget med 22%. Eksponeringen var øget med 2,8 gange hos en person med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class C) (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet eller karcinogent potentiale. De primære fund var nyretoksicitet og linseuklarhed (katarakt). Lignende fund er set i neonatale og unge dyr. Nyretoksiciteten menes primært at skyldes jernmangel hos dyr, der ikke tidligere havde ophobning af jern.

Tests for genotoksicitet *in vitro* var negative (Ames test, chromosomal aberrationstest). Ved dødelige doser i ikke-jernophobede rotter forårsagede deferasirox dannelse af mikronuclei *in vivo* i knoglemarven, men ikke i leveren. Sådanne effekter blev ikke set hos jern-præeksponerede rotter. Deferasirox var ikke carcinogent, når det blev administreret til rotter i et 2-års studie og transgene p53+/- heterozygote mus i et 6-måneders studie.

Potentialet for reproduktionstoksicitet blev vurderet i rotter og kaniner. Deferasirox var ikke teratogent. Derimod forårsagede deferasirox øget frekvens af skeletale forandringer og dødfødte unger hos rotter ved høje doser, der var stærkt toksiske for den ikke-jernophobede moder. Deferasirox forårsagede ikke andre effekter på fertilitet eller reproduktion.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkernen:

Cellulose, mikrokrySTALLISK
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri
Poloxamer

Overtræk:

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol (4000)
Talcum
Indigocarmin aluminiumpigment (E132)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger

Enkeltpakningerne indeholder 30 eller 90 fillovertrukne tabletter mens multipakningerne indeholder 300 (10 pakker á 30) fillovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EXJADE 90 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. august 2006

Dato for seneste fornyelse: 18. april 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://laegemiddelstyrelsen.dk>

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EXJADE 90 mg granulat i brev
EXJADE 180 mg granulat i brev
EXJADE 360 mg granulat i brev

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

EXJADE 90 mg granulat

Hvert brev indeholder 90 mg deferasirox.

EXJADE 180 mg granulat

Hvert brev indeholder 180 mg deferasirox.

EXJADE 360 mg granulat

Hvert brev indeholder 360 mg deferasirox.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Granulat i brev (granulat)

Hvidt til næsten hvidt granulat

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

EXJADE er indiceret til behandling af kronisk jernophobning forårsaget af hyppige blodtransfusioner (≥ 7 ml/kg/måned pakkede røde blodceller) hos patienter i alderen 6 år og ældre, der har beta-talassæmi major.

EXJADE er yderligere indiceret til behandling af kronisk jernophobning, forårsaget af blodtransfusioner, i de tilfælde hvor deferoxamin-behandling er kontraindiceret eller utilstrækkelig. Indikationen gælder for de følgende patientgrupper:

- pædiatriske patienter med beta-talassæmi major med jernophobning forårsaget af regelmæssige blodtransfusioner (≥ 7 ml/kg/måned af pakkede røde blodceller) i alderen 2 til 5 år,
- voksne og pædiatriske patienter med beta-talassæmi major med jernophobning forårsaget af sjældne blodtransfusioner (< 7 ml/kg/måned pakkede røde blodceller) i alderen 2 år og derover,
- voksne og pædiatriske patienter med andre anæmier i alderen 2 år og derover.

Hos patienter i alderen 10 år og derover med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer er EXJADE indiceret til behandling af kronisk jernophobning, der kræver kelatbehandling, når deferoxamin-behandling er kontraindiceret eller utilstrækkelig.

4.2 Dosering og administration

Behandling med EXJADE skal påbegyndes og vedligeholdes af læger med erfaring i behandling af kronisk jernophobning.

Dosering

Transfusionsbetinget jernophobning

Det anbefales, at behandlingen påbegyndes efter transfusion af omkring 20 enheder (cirka 100 ml/kg) pakkede røde blodceller (PRBC), eller når klinisk monitorering afdækker tegn på, at kronisk jernophobning er til stede (fx serum-ferritin > 1.000 µg/l). Doser (i mg/kg) skal beregnes og afrundes til nærmeste hele brev.

Målene med kelatbehandling er at fjerne mængden af jern, der administreres i transfusioner og, om nødvendigt, at reducere den eksisterende jernbelastning.

Der skal udvises forsigtighed hos alle patienter under kelatbehandling for at minimere risikoen for overkelering (se pkt. 4.4).

På grund af forskellige farmakokinetiske profiler, er en 30 % lavere dosis af EXJADE granulat nødvendig sammenlignet med den anbefalede dosis for EXJADE dispergible tabletter (se pkt. 5.1).

Tabel 1 Anbefalede doser til jernophobning grundet transfusioner

	Granulat	Transfusioner	Serum-ferritin
Startdosis	14 mg/kg/day	Efter 20 enheder (ca. 100 ml/kg) af PRBC eller	>1.000 µg/l
Alternativ startdosis	21 mg/kg/dag	>14 ml/kg/måned af PRBC (ca. >4 enheder/måned for en voksen)	
	7 mg/kg/dag	<7 ml/kg/måned af PRBC (ca. <2 enheder/måned for en voksen)	
Til velbehandlede deferoxamin-patienter	En tredjedel af deferoxamindosis		
Monitorering			Månedligt
Målinterval			500-1.000 µg/l
Korrektionstrin (hver 3.-6. måned)	Øget dosis 3,5 - 7 mg/kg/dag Op til 28 mg/kg/dag		>2.500 µg/l
	Nedsat dosis 3,5 - 7 mg/kg/dag Til patienter behandlet med doser >21 mg/kg/dag - Når målet er nået		≤2.500 µg/l 500-1.000 µg/l
Maksimal dosis	28 mg/kg/dag		
Overvej afbrydelse			<500 µg/l

Startdosis

Anbefalet startdosis for EXJADE granulat er 14 mg/kg kropsvægt.

En startdosis på 21 mg/kg af EXJADE granulat kan tages i betragtning for patienter, der har brug for reduktion af forhøjede jern-niveauer, og som også modtager mere end 14 ml/kg/måned pakkede røde blodceller (omkring > 4 enheder/måned for en voksen).

En startdosis på 7 mg/kg af EXJADE granulat kan tages i betragtning for patienter, der ikke har brug for reduktion af jern-niveauer i kroppen, og som også modtager mindre end 7 mg/kg/måned pakkede røde blodceller (omkring < 2 enheder/måned for en voksen). Patientens respons skal monitoreres, og dosisøgninger bør overvejes, hvis der ikke opnås tilstrækkelig virkning (se pkt. 5.1).

For patienter, der allerede er i tilfredsstillende behandling med deferoxamin, kan en startdosis for EXJADE granulat, der numerisk er en tredjedel af deferoxamindosis, overvejes. Eksempelvis kan en patient, der modtager 40 mg/kg/dag af deferoxamin fem dage om ugen (eller tilsvarende), overføres til en daglig startdosis på 14 mg/kg/dag af EXJADE granulat. Når dette resulterer i en daglig dosis, der er mindre end 14 mg/kg kropsvægt, skal patientens respons monitoreres. Hvis der ikke opnås tilstrækkelig virkning, skal en dosisøgning overvejes (se pkt. 5.1).

Dosisjustering

Det anbefales, at serum-ferritin monitoreres hver måned, og at dosis af EXJADE granulat justeres, hvis nødvendigt, hver 3. til 6. måned, ud fra udviklingen i serum-ferritin. Dosisjusteringer kan gøres i trin af 3.5 til 7 mg/kg, og skal skræddersys til den enkelte patients respons og terapeutiske mål (vedligeholdelse eller reduktion af jernophobning). Hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret ved doser på 21 mg/kg (fx serum-ferritinniveauer vedvarende over 2.500 µg/l uden at vise en aftagende udvikling over tid), bør doser op til 28 mg/kg overvejes. Der er på nuværende tidspunkt begrænsede langtidseffekt- og sikkerhedsdata fra udførte kliniske forsøg for EXJADE dispergible tabletter anvendt ved doser over 30 mg/kg (264 patienter fulgt i gennemsnitlig 1 år efter dosisoptrapning). Hvis der kun er opnået meget dårlig kontrol med hæmosiderosen ved doser på op til 21 mg/kg (granulat er dosisækvivalent med 30 mg/kg dispergible tabletter), er det ikke sikkert, at tilfredsstillende kontrol kan opnås med en yderligere øgning af dosis (til et maksimum på 28 mg/kg), og alternative behandlingsmuligheder bør overvejes. Hvis der ikke opnås tilfredsstillende kontrol ved doser over 21 mg/kg, bør behandlingen ikke opretholdes, og når det er muligt, bør alternativ behandling overvejes. Doser over 28 mg/kg anbefales ikke, da der kun er begrænset erfaring med doser over dette niveau (se pkt. 5.1).

Hos patienter behandlet med doser over 21 mg/kg bør dosisreduktion i trin på 3,5 til 7 mg/kg overvejes, når der er opnået kontrol (fx serum-ferritinniveauer permanent <2.500 µg/l og med en faldende tendens over tid). Hos patienter, hvis serum-ferritinniveauer har nået målet (som regel mellem 500 og 1.000 µg/l), bør det overvejes at foretage dosisreduktion i trin på 3,5 til 7 mg/kg for at vedligeholde serum-ferritinniveauer inden for det terapeutiske interval, og for at minimere risikoen for overkelering. Afbrydelse af behandlingen skal overvejes, hvis serum-ferritin falder konsekvent under 500 µg/l (se pkt. 4.4).

Ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer

Kelatbehandling må kun initieres, når der er påviseligt jernoverskud (jernkoncentration i leveren [LIC] ≥ 5 mg Fe/g tørvægt eller serum-ferritin konsekvent > 800 µg/l). LIC er den foretrukne metode til bestemmelse af jernoverskud og bør anvendes, når den er tilgængelig. Der skal udvises forsigtighed hos alle patienter under kelatbehandling for at minimere risikoen for overkelering (se pkt. 4.4).

På grund af forskellige farmakokinetiske profiler, er en 30 % lavere dosis af EXJADE granulat nødvendig sammenlignet med den anbefalede dosis for EXJADE dispergible tabletter (se pkt. 5.1).

Tabel 2 Anbefalede doser til ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer

	Granulat	Jernkoncentration i lever (LIC)*		Serum-ferritin
Startdosis	7 mg/kg/dag	≥ 5 mg Fe/g tørvægt	eller	$> 800 \mu\text{g/l}$
Monitorering				Månedligt
Korrektionstrin	Øget dosis	≥ 7 mg Fe/g tørvægt	eller	$> 2.000 \mu\text{g/l}$
(hver 3.-6. måned)	3,5 - 7 mg/kg/dag			
	Nedsat dosis	< 7 mg Fe/g tørvægt	eller	$\leq 2.000 \mu\text{g/l}$
	3,5 - 7 mg/kg/dag			
Maksimal dosis	14 mg/kg/dag			
	Til voksne patienter			
	7 mg/kg/dag			
	Til pædiatriske patienter			
	7 mg/kg/dag	Ikke vurderet	og	$\leq 2.000 \mu\text{g/l}$
	Til både voksne og pædiatriske patienter			
Afbrydelse		< 3 mg Fe/g tørvægt	eller	$< 300 \mu\text{g/l}$
Genbehandling		Anbefales ikke		

*LIC er den foretrukne metode til bestemmelse af jernophobning.

Startdosis

Den anbefalede daglige initialdosis af EXJADE granulat hos patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer er 7 mg/kg kropsvægt.

Dosisjustering

Det anbefales, at serumferritin monitoreres hver måned for at kunne vurdere patientens repons på behandlingen, og for at minimere risikoen for overkelering (se pkt. 4.4). Hver 3 til 6 måned bør det overvejes at øge dosis med 3,5-7 mg/kg, hvis patientens LIC er ≥ 7 mg Fe/g tørvægt, eller hvis serumferritin konsekvent er $> 2.000 \mu\text{g/l}$ og ikke viser en nedadgående tendens, og hvis lægemidlet er veltolereret. Doser af EXJADE granulat over 14 mg/kg anbefales ikke, da der ikke er nogen erfaring med doser over dette niveau hos patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer.

Dosis må ikke overstige 7 mg/kg af EXJADE granulat hos både pædiatriske og voksne patienter, hvor LIC ikke blev bestemt, og serumferritin er $\leq 2000 \mu\text{g/l}$.

Hos patienter, hvor dosis er øget til > 7 mg/kg, anbefales det at reducere dosis til 7 mg/kg eller derunder, når LIC er < 7 mg Fe/g tørvægt eller serumferritin er $\leq 2000 \mu\text{g/l}$.

Behandlingsophør

Behandlingen skal ophøre, når der er opnået et tilfredsestillende jernniveau i kroppen (LIC < 3 mg Fe/g tørvægt eller serumferritin $< 300 \mu\text{g/l}$). Der er ingen tilgængelige data for genoptagelse af behandlingen hos patienter, der genophober jern efter at have opnået et tilfredsestillende jernniveau i kroppen, og derfor kan det ikke anbefales at genoptage behandlingen.

Specielle populationer

Ældre patienter (≥ 65 år)

Dosisrekommendationer for ældre patienter er de samme som ovenfor. I kliniske studier har ældre patienter oplevet en højere frekvens af bivirkninger end yngre patienter (specielt diarré) og bør monitoreres tæt for bivirkninger, der kan kræve dosisjustering.

Pædiatrisk population

Transfusionsbetinget jernophobning:

Dosisrekommendationer for pædiatriske patienter i alderen 2 til 17 år med transfusionsbetinget jernophobning er de samme som for ældre patienter (se pkt. 4.2). Det anbefales, at serum-ferritin

monitoreres hver måned for at kunne vurdere patientens repons på behandlingen, og for at minimere risikoen for overkelering (se pkt. 4.4). Ved beregning af dosis skal ændringer i vægten for pædiatriske patienter over tid tages i betragtning.

Hos børn med transfusionsbetinget jernophobning mellem 2 og 5 år er eksponeringen mindre end hos voksne (se pkt. 5.2). Denne aldersgruppe kan derfor behøve højere doser, end hvad der er nødvendigt hos voksne. Imidlertid bør startdosis være den samme som hos voksne, efterfulgt af individuel titrering.

Ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer:

Hos pædiatriske patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer bør dosis af EXJADE granulat ikke overstige 7 mg/kg. Det er vigtigt at udføre en omhyggelig monitorering af LIC og serum-ferritin hos disse patienter for at undgå overkelering (se pkt. 4.4). I tillæg til månedlige serum-ferritin-målinger skal LIC monitoreres hver 3. måned, når serum-ferritin er $\leq 800 \mu\text{g/l}$.

Børn fra fødsel til 23 måneder:

EXJADEs sikkerhed og virkning hos børn i alderen fra fødsel til 23 måneder er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Patienter med nedsat nyrefunktion

EXJADE har ikke været undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion og er kontraindiceret hos patienter med estimeret kreatinin-clearance $< 60 \text{ ml/min}$ (se pkt. 4.3 og 4.4).

Patienter med nedsat leverfunktion

EXJADE anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class C). Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class B) bør dosis reduceres betydeligt efterfulgt af gradvis dosisøgning op til en grænse på 50% af anbefalet dosis til patienter med normal leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2); EXJADE skal anvendes med forsigtighed hos disse patienter. Leverfunktionen bør monitoreres hos alle patienter før behandling, hver 2. uge i løbet af den første måned og derefter hver måned (se pkt. 4.4).

Administration

Til oral anvendelse.

Granulatet bør indtages ved at drysse hele dosen ud over blød mad, som fx yoghurt eller æblemos. Dosen bør indtages med det samme og fuldstændigt og bør ikke gemmes til senere brug.

Den bløde mad med granulatet skal tages med eller uden et let måltid én gang dagligt, helst på samme tidspunkt hver dag (se pkt. 4.5 og 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kombination med andre jernkelator-behandlinger da sikkerheden af sådanne kombinationer ikke er klarlagt (se pkt. 4.5).

Patienter med estimeret kreatinin-clearance $< 60 \text{ ml/min}$.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nyrefunktion

Deferasirox har kun været undersøgt hos patienter med *baseline* serum-kreatinin inden for det aldersbestemte normalområde.

I kliniske studier forekom stigninger i serum-kreatinin hos omkring 36% af patienterne. Forhøjelserne var på $> 33\%$ i ≥ 2 på hinanden følgende tilfælde, og nogle gange over den øvre grænse af normalområdet. Disse var dosisafhængige. Omkring to tredjedele af patienterne med forøget serum-kreatinin vendte tilbage til niveauet under 33% uden dosisjustering. Hos den sidste tredjedel reagerede forøgelsen af serum-kreatinin ikke altid på en dosisreduktion eller dosisafbrydelse. I nogle tilfælde sås kun en stabilisering af serum-kreatinin niveauet efter dosisreduktion. Der er efter markedsføringen rapporteret tilfælde af akut nyresvigt ved brug af deferasirox (se pkt. 4.8). Der er efter markedsføringen set tilfælde, hvor forværring af nyrefunktionen har ført til nyresvigt, som har krævet midlertidig eller permanent dialyse.

Årsagerne til stigningerne i serum-kreatinin er ikke blevet klarlagt. Speciel opmærksomhed bør derfor rettes mod monitorering af serum-kreatinin hos patienter, der samtidig får lægemidler, der undertrykker nyrefunktionen, og hos patienter, der får høje doser af deferasirox og/eller lav hyppighed af transfusioner (< 7 ml/kg/måned pakkede røde blodceller eller < 2 enheder/måned for en voksen). Selvom der ikke blev observeret en stigning af bivirkninger i nyrene efter dosisoptrapning af EXJADE dispergible tabletter til doser over 30 mg/kg i kliniske studier, kan det ikke udelukkes, at der er en øget risiko for bivirkninger i nyrene ved granulat-doser over 21 mg/kg.

Det anbefales, at serum-kreatinin dobbeltbestemmes før påbegyndelse af behandling. **Serum-kreatinin, kreatinin-clearance** (estimeret med Cockcroft-Gault eller MDRD-formlen hos voksne og med Schwartz-formlen for børn) og/eller plasma-cystatin C **bør monitoreres inden behandlingsstart, ugentligt den første måned efter påbegyndelse eller ændring af behandling med EXJADE (inklusive skift til anden formulering). Efterfølgende bør monitorering finde sted månedligt.** Patienter med forud bestående nyresygdom eller patienter, som får lægemidler, der nedsætter nyrefunktionen, kan have en større risiko for komplikationer. Der bør udvises opmærksomhed omkring opretholdelse af passende hydrering af patienter, som udvikler diarré eller opkastning.

Der er efter markedsføring rapporteret om metabolisk acidose opstået under behandling med deferasirox. Hovedparten af disse patienter havde nedsat nyrefunktion, renal tubulopati (Fanconis syndrom), eller diarré, eller forhold, hvor syre-base ubalance er en kendt komplikation. Syre-base balance, bør overvåges som klinisk indiceret i disse populationer. Afbrydelse af behandling med EXJADE bør overvejes hos patienter, der udvikler metabolisk acidose.

Der er efter markedsføring rapporteret om svære tilfælde af tubulopati (fx. Fanconis syndrom) og nyresvigt forbundet med ændringer i bevidstheden i sammenhæng med hyperammoniæmisk encefalopati hos patienter behandlet med deferasirox, hovedsageligt hos børn. Det anbefales at hyperammoniæmisk encefalopati skal overvejes og ammoniakniveauet måles hos patienter, som udvikler uforklarlige ændringer i mental status under behandling med EXJADE.

Tabel 3 Dosisjustering og afbrydelse af behandling ved monitorering af nyrefunktionen

	Serum-kreatinin		Kreatinin-clearance
Inden behandlingsstart	To gange (2x)	og	En gang (1x)
Kontraindiceret			<60 ml/min
Monitorering			
- Første måned efter behandlingsstart eller dosisjustering (inklusive skift til anden formulering)	Ugentligt	og	Ugentligt
- Herefter	Månedligt	og	Månedligt
Reduktion af daglig dosis med 7 mg/kg/dag (granulat), <i>hvis følgende renale parametre er set ved to på hinanden følgende kontrolbesøg og ikke kan forklares af andre årsager</i>			
Voksne patienter	>33% over gennemsnittet fra før behandling	og	Faldende <LLN* (<90 ml/min)
Pædiatriske patienter	Aldersrelateret ULN**	og/eller	Faldende <LLN* (<90 ml/min)
Efter dosisreduktion, behandlingsafbrydelse, hvis			
Voksne og børn	Forbliver >33% over gennemsnittet fra før behandling	og/eller	Faldende <LLN* (<90 ml/min)
*LLN: nedre grænse af normalområdet **ULN: øvre grænse af normalområdet			

Behandling kan, afhængigt af den enkelte patients omstændigheder, gernoptages.

Dosisreduktion eller afbrydelse kan også overvejes, hvis uregelmæssigheder opstår i niveauer for markører af nyretubulær funktion og/eller som klinisk indiceret:

- Proteinuria (test bør foretages inden behandlingsstart, og efterfølgende månedligt)
- Glukosuria hos ikke-diabetiske patienter og lave serumkoncentrationer af kalcium, fosfat, magnesium eller urat, fosfaturi, aminoaciduri (monitoreres efter behov)

Renal tubulopati er hovedsageligt set hos børn og unge med beta-talassæmi og som blev behandlet med EXJADE.

Patienter bør henvises til en nyrespecialist og yderligere specialiserede undersøgelser (så som renal biopsi) bør overvejes, hvis følgende opstår på trods af reduktion i dosis og afbrydelse af behandling:

- Serum-kreatinin forbliver signifikant forhøjet og
- Vedvarende uregelmæssigheder i en anden markør af den renale funktion (fx proteinuria, Fanconis syndrom).

Leverfunktion

Hos patienter i behandling med deferasirox, har der været observeret stigninger i leverfunktionstest. Der er efter markedsføring rapporteret tilfælde af leversvigt, hvoraf nogle havde dødelig udgang. Svære tilfælde forbundet med ændringer i bevidstheden i sammenhæng med hyperammoniæmisk encefalopati kan forekomme hos patienter behandlet med deferasirox, særligt hos børn. Det anbefales at hyperammoniæmisk encefalopati skal overvejes og ammoniakniveauet måles hos patienter, som udvikler uforklarlige ændringer i mental status under behandling med Exjade. Det skal sikres, at passende hydrering opretholdes hos patienter, som oplever volumen-depleterende tilstande (fx diarré og opkastning), særligt hos børn med akut sygdom. De fleste rapporter om leversvigt involverede patienter med signifikante komorbiditeter inklusive allerede eksisterende kroniske leversygdomme

(inklusive cirrhose og hepatitis C) og multiorgansvigt. Deferasiroxs rolle som bidragende eller forværrende faktor kan dog ikke udelukkes (se pkt. 4.8).

Det anbefales, at serum-aminotransferaser, bilirubin og alkalisk fosfatase måles inden initiering af behandling, hver 2. uge i den første måned og derefter månedligt. Hvis der er en vedholdende og progressiv forøgelse af serum-transaminase-niveauer, der ikke kan henføres til andre årsager, bør behandling med EXJADE afbrydes. En forsigtig genstart af behandling med lavere dosis, efterfulgt af en gradvis dosisforøgelse kan overvejes, når årsagen til leverfunktionstest-uregelmæssigheder er blevet klarlagt, eller når der igen er normale niveauer.

EXJADE anbefales ikke til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class C) (se pkt. 5.2).

Tabel 4 Opsummering af anbefalinger for sikkerhedsmonitorering

Test	Hyppighed
Serumkreatinin	Dobbelbestemmelse inden behandling. Ugentligt den første behandlingsmåned eller efter dosisjustering (inklusive skift til anden formulering). Månedligt herefter.
Kreatinin-clearance og/eller plasma-cystatin C	Inden behandlingsstart. Ugentligt under den første måned af behandlingen eller efter dosisjustering (inklusive skift til anden formulering). Herefter månedligt.
Proteinuri	Inden behandlingsstart. Herefter månedligt.
Andre markører på renal tubulær funktion (fx glukosuri hos ikke-diabetikere og lave niveauer af serumkalium, fosfat, magnesium eller urat, fosfaturi, aminoaciduri)	Efter behov.
Serum-aminotransferaser, bilirubin, alkalisk fosfatase	Inden behandling. Hver 2. uge den første behandlingsmåned. Månedligt herefter.
Test af hørelse og syn	Inden behandling. Årligt herefter.
Kropsvægt, højde og seksuel udvikling	Inden behandlingsstart. Årligt hos pædiatriske patienter.

Hos patienter med lav forventet levealder (fx højrisiko myelodysplastiske syndromer), specielt når comorbiditeter kan øge risikoen for bivirkninger, kan fordelene ved EXJADE være begrænset og inferior over for risikoen. Som konsekvens af dette kan det ikke anbefales at behandle disse patienter med EXJADE.

Der skal udvises forsigtighed hos ældre patienter på grund af en højere frekvens af bivirkninger (specielt diarré).

Der er meget begrænsede data om børn med ikke-transfusionsafhængig talassæmi (se pkt. 5.1). Som konsekvens heraf skal EXJADE-behandling monitoreres omhyggeligt hos pædiatriske patienter for at opdage bivirkninger og følge jernmængden. Før svært jernoverskud hos børn med ikke-transfusionsafhængig talassæmi behandles med EXJADE, skal lægen derudover være opmærksom på, at konsekvenserne af langtidsbehandling ikke er kendt hos disse patienter på nuværende tidspunkt.

Gastrointestinale reaktioner

Øvre gastrointestinal ulceration og blødning er rapporteret i patienter, inklusive unge og børn, som fik deferasirox. Multiple ulcus er rapporteret hos nogle patienter (se pkt. 4.8). Der har været rapporter om sår kompliceret med perforering af fordøjelsessystemet. Der har også været rapporter om letale gastrointestinale blødninger, specielt hos ældre patienter der havde hæmatologiske maligniteter og/eller lavt antal blodplader. Læger og patienter skal være på vagt for tegn og symptomer på gastrointestinal ulceration og blødning under behandling med EXJADE. I tilfælde af gastrointestinal ulceration eller blødning, bør EXJADE seponeres og yderligere undersøgelser og behandling skal straks initieres. Der skal iagttages forsigtighed hos patienter, som bruger EXJADE i kombination med substanser, som vides at have ulcerogent potentiale, såsom NSAID'er, kortikosteroider eller orale bisphosphonater, hos patienter, som bruger antikoagulantia, og hos patienter med blodpladetal under $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (se pkt. 4.5).

Hudreaktioner

Der kan forekomme hududslæt ved EXJADE-behandling. Udslættene forsvinder spontant i de fleste tilfælde. I de tilfælde, hvor afbrydelse af behandling kan være nødvendig, kan behandlingen påbegyndes igen efter udslættet er væk. Påbegyndelsen bør finde sted med en lavere dosis efterfulgt af en gradvis dosisforøgelse. I alvorlige tilfælde kan denne behandling påbegyndes igen i kombination med en kort periode af oralt administreret steroid. Der er blevet rapporteret alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige. Hvis der er mistanke om SCAR, skal EXJADE seponeres øjeblikkeligt, og behandlingen bør ikke genoptages. I forbindelse med receptudskrivelse bør patienter informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaktioner samt overvåges nøje.

Overfølsomhedsreaktioner

Der er indberettet sjældne tilfælde af alvorlige overfølsomhedsreaktioner (som anafylaksi og angioødem) hos patienter, som får deferasirox. I størstedelen af tilfældene opstod reaktionerne inden for den første måned af behandlingen (se pkt. 4.8). Hvis sådanne reaktioner indtræffer bør EXJADE seponeres, og passende medicinsk behandling iværksættes. Behandling med deferasirox må ikke genoptages hos patienter, der har oplevet en overfølsomhedsreaktion, på grund af risikoen for anafylaktisk shock (se pkt. 4.3).

Syn og hørelse

Der har været observeret auditive (nedsat hørelse) og visuelle (uklarheder i linsen) forstyrrelser (se pkt. 4.8). Det anbefales, at foretage auditive tests og synstests (inklusive funduskopi) før påbegyndelse af behandling, og skal derefter udføres med regelmæssige mellemrum (hver 12. måned). En dosisreduktion eller afbrydelse kan overvejes, hvis der ses forstyrrelser under behandlingen.

Hæmatologiske forstyrrelser

Efter markedsføring har der været indberetninger af leukopeni, trombocytopeni eller pancytopeni (eller forværring af disse cytopenier) og af forværret anæmi hos patienter behandlet med deferasirox. De fleste af disse patienter havde præ-eksisterende hæmatologiske lidelser, der ofte forbindes med knoglemarvsdepression. Det kan dog ikke udelukkes, at der er en medvirkende eller forværrende effekt. Hos patienter, der udvikler uforklarlig cytopeni, bør det vurderes, om behandlingen skal afbrydes.

Andre overvejelser

Månedlig monitorering af serum-ferritin anbefales for at kunne vurdere patientens respons på behandlingen og for at undgå overkøling (se pkt. 4.2). Der anbefales dosisreduktion eller nøje monitorering af nyre- og leverfunktionen, og serum-ferritinniveauer, i perioder, hvor der behandles med høje doser, og når serum-ferritinniveauer ligger tæt på målintervallet. Det skal overvejes at afbryde behandlingen, hvis serum-ferritin falder konsekvent under $500 \mu\text{g/l}$ (ved transfusionsbetinget jernophobning) eller under $300 \mu\text{g/l}$ (ved ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer).

Resultaterne af tests for serum-kreatinin, serum-ferritin og serum-transaminaser bør registreres og vurderes regelmæssigt for tendenser.

I to kliniske studier blev vækst og kønsudvikling hos pædiatriske patienter, der blev behandlet med deferasirox i op til 5 år, ikke påvirket (se pkt. 4.8). Som en generel forholdsregel for varetægelse af pædiatriske patienter med transfusionsbetinget jernophobning bør kropsvægt, højde og kønsudvikling imidlertid monitoreres inden behandlingsstart og med regelmæssige intervaller (hver 12. måned).

Kardiel dysfunktion er en kendt komplikation ved alvorlig jernoverbelastning. Hjerterfunktionen bør monitoreres hos patienter, der har alvorlig jernoverbelastning, og som er under længerevarende behandling med EXJADE.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. brev, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Sikkerheden af deferasirox i kombination med andre jernkelatorer er ikke blevet klarlagt. Derfor må det ikke kombineres med andre jernkelatorer (se pkt. 4.3).

Interaktion med mad

Der var ingen kliniske relevante ændringer i farmakokinetikken for deferasirox, når EXJADE granulat blev administreret sammen med mad. Selvom der ikke var nogen signifikant virkning (stigning i graden af absorption AUC på 18-19%; ingen ændringer i C_{max}) af et måltid med højt fedtindhold på farmokinetikken for deferasirox, er det anbefalet at deferasirox granulat tages enten med eller uden et let måltid (se pkt 5.2)

Lægemidler, der kan øge den systemiske eksponering af EXJADE

Deferasiroxmetabolisme afhænger af UGT-enzymen. Samtidig administration af deferasirox (enkeltdosis på 30 mg/kg, dispergibel tablet-formulering) og den potente UGT-inducer, rifampicin, (gentagen dosis på 600 mg/dag) resulterede i en nedsat eksponering for deferasirox med 44% (90% CI: 37% - 51%) i et studie hos raske frivillige. Derfor kan samtidig anvendelse af EXJADE med potente UGT-inducere (fx rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) resultere i nedsat effekt af EXJADE. Patientens serum-ferritin bør monitoreres under og efter kombinationen, og EXJADE-dosis skal om nødvendigt justeres.

Cholestyramin reducerede signifikant deferasirox-eksponeringen i et mekanistisk studie for at bestemme graden af enterohepatisk recirkulation (se pkt. 5.2).

Interaktion med midazolam og andre lægemidler metaboliseret af CYP3A4

I et studie med raske frivillige, resulterede samtidig behandling med deferasirox dispergible tabletter og midazolam (et CYP3A4 test-substrat) i et fald i eksponering for midazolam på 17% (90% CI: 8% - 26%). I den kliniske virkelighed kan denne effekt være mere udtalt. Derfor bør forsigtighed udvises, grundet en mulig nedsat effekt, når deferasirox kombineres med stoffer, der metaboliseres af CYP3A4 (fx ciclosporin, simvastatin, hormonelle antikoceptiva, bepridil og ergotamin).

Interaktion med repaglinid og andre lægemidler metaboliseret af CYP2C8

I et studie med raske frivillige blev det påvist, at administration af deferasirox, som moderat CYP2C8-hæmmer (30 mg/kg daglig, dispergibel tablet-formulering) samtidig med repaglinid, et CYP2C8-substrat givet som enkeltdosis på 0,5 mg, øgede AUC og C_{max} for repaglinid med henholdsvis ca. 2,3 gange (90% CI [2,03-2,63]) og 1,6 gange (90% CI [1,42-1,84]). Da interaktionen ikke er blevet påvist med doser højere end 0,5 mg for repaglinid, skal samtidig brug af deferasirox og repaglinid undgås. Hvis kombinationen er nødvendig, skal der udføres nøje klinisk overvågning samt monitorering af blodglukose (se pkt. 4.4). Der kan ikke udelukkes interaktion mellem deferasirox og andre CYP2C8-substrater som paclitaxel.

Interaktion med theophyllin og andre lægemidler metaboliseret af CYP1A2

I et studie med raske frivillige blev det påvist, at samtidig administration af deferasirox som CYP1A2-hæmmer (gentagen dosis på 30 mg/kg daglig, dispergibel tablet-formulering) og CYP1A2-substratet theophyllin (enkeltdosis på 120 mg) øgede theophyllin-AUC med 84% (90% CI: 73% til 95%). Efter enkeltdosis-behandling var C_{\max} ikke påvirket, men en øget theophyllin- C_{\max} kan forventes ved kronisk dosering. Derfor anbefales det ikke at bruge deferasirox samtidigt med theophyllin. Hvis deferasirox og theophyllin anvendes samtidig, bør theophyllin-koncentrationen monitoreres, og reduktion af theophyllindosis bør overvejes. Interaktion mellem deferasirox og andre CYP1A2-substrater kan ikke udelukkes. For substanser, som primært metaboliseres af CYP1A2, og som har et snævert terapeutisk indeks (fx clozapin, tizanidin), gælder de samme anbefalinger som for theophyllin.

Anden information

Samtidig administration af deferasirox og aluminiumholdige antacidapræparater er ikke formelt undersøgt. Det kan ikke anbefales at tage deferasirox-granulat sammen med aluminiumholdige antacidapræparater, selvom deferasirox har en lavere affinitet for aluminium end for jern.

Samtidig indgift af deferasirox med substanser, der har kendt ulcerogent potentiale, såsom NSAID'er (inklusive acetylsalicylsyre i høj dosis), kortikosteroider eller orale bisphosphonater kan øge risikoen for gastrointestinal toksicitet (se pkt. 4.4). Samtidig administration af deferasirox med antikoagulantia kan muligvis også øge risikoen for gastrointestinal blødning. Der kræves tæt monitorering, når deferasirox kombineres med disse substanser.

Samtidig administration af deferasirox og busulfan resulterede i øget eksponering (AUC) for busulfan, men mekanismen bag denne interaktion er ikke kendt. Hvis muligt skal farmakokinetikken (AUC, *clearance*) af en busulfan testdosis evalueres for at muliggøre dosisjustering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for deferasirox under graviditet. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet ved doser, der var toksiske for moderen (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Som en forholdsregel, frarådes det at anvende EXJADE under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt.

EXJADE kan nedsætte effekten af hormonale kontraceptiva (se pkt. 4.5). Kvinder i den fødedygtige alder anbefales at bruge yderligere eller alternative ikke-hormonale præventionsmidler når de tager EXJADE.

Amning

I dyrestudier blev det konstanteret, at deferasirox hurtigt og i udstrakt grad blev udskilt i mælken. Der blev ikke set nogen effekt på afkommet. Det vides ikke, om deferasirox uskilles i human mælk. Amning frarådes under behandling med EXJADE.

Fertilitet

Der er ingen fertilitetsdata tilgængelige for mennesker. Hos dyr er der ikke observeret utilsigtede påvirkninger af hanner eller hunners fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

EXJADE påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som oplever den usædvanlige bivirkning svimmelhed, bør udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De hyppigste reaktioner, der er rapporteret i de udførte kliniske forsøg under kronisk behandling med deferiasirox dispergible tabletter hos voksne og pædiatriske patienter, inkluderer gastrointestinale forstyrrelser (hovedsageligt kvalme, opkastning, diarré eller abdominale smerter) og hududslæt. Diarré er oftere set hos pædiatriske patienter i alderen 2 til 5 år og hos ældre patienter. Disse reaktioner er dosisafhængige, og de er som oftest milde til moderate. Reaktionerne er generelt forbigående, og de holder for det meste op, selvom behandlingen fortsættes.

Under kliniske studier med forekom dosisaafhængige forhøjelser af serum-kreatinin hos omkring 36% af patienterne, selvom de fleste blev inden for normalområdet. Fald i gennemsnitlig kreatininclearance er observeret hos både pædiatriske og voksne patienter med beta-talassæmi og jernophobning i det første år af behandlingen, men der er tegn på, at dette ikke falder yderligere i de efterfølgende år af behandlingen. Forhøjelser af levertransaminaser er blevet rapporteret. Planer for sikkerhedsmonitorering for nyre- og leverparametre anbefales. Auditive (nedsat hørelse) og visuelle (uklarheder i linsen) forstyrrelser er ikke almindelige, og årlige undersøgelser anbefales også (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ved brug af EXJADE (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er opstillet nedenfor med følgende opdeling: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 5

Blod og lymfesystem	
Ikke kendt:	Pancytopeni ¹ , trombocytopeni ¹ , forværret anæmi ¹ , neutropeni ¹
Immunsystemet	
Ikke kendt:	Allergiske reaktioner (inklusive anafylaktiske reaktioner og angioødem) ¹
Metabolisme og ernæring	
Ikke kendt:	Metabolisk acidose ¹
Psyriske forstyrrelser	
Ikke almindelig:	Angst, søvnforstyrrelser
Nervesystemet	
Almindelig:	Hovedpine
Ikke almindelig:	Svimmelhed
Øjne	
Ikke almindelig:	Katarakt, makulopati
Sjælden:	Optisk neuritis
Øre og labyrint	
Ikke almindelig:	Døvhed
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke almindelig:	Smerter i strubehoved

Mave-tarm-kanalen	
Almindelig:	Diarré, forstoppelse, opkastning, kvalme, abdominalsmerter, abdominal udspiling, dyspepsi
Ikke almindelig:	Gastrointestinal blødning, gastrisk ulcus (inklusive multiple ulcra), ulcus duodeni, gastritis
Sjælden:	Øsofagitis
Ikke kendt:	Gastrointestinal perforation ¹ , akut pancreatitis ¹
Lever og galdeveje	
Almindelig:	Forhøjede aminotransferaser
Ikke almindelig:	Hepatitis, cholelithiasis
Ikke kendt:	Leversvigt ^{1,2}
Hud og subkutane væv	
Almindelig:	Udslæt, kløe
Ikke almindelig:	Pigmentforstyrrelser
Sjælden:	Lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Ikke kendt:	Stevens-Johnsons syndrom ¹ , allergisk vaskulitis ¹ , urticaria ¹ , erythema multiforme ¹ , alopeci ¹ , toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ¹
Nyrer og urinveje	
Meget almindelig:	Forhøjet blod-kreatinin
Almindelig:	Proteinuri
Ikke almindelig:	Renale tubulære forstyrrelser ² (erhvervet Fanconis syndrom), glukosuri
Ikke kendt:	Akut nyresvigt ^{1,2} , tubulointerstitial nefritis ¹ , nefrolitiasis ¹ , renal tubulær nekrose ¹
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke almindelig:	Feber, ødem, træthed

¹ Bivirkninger indberettet fra erfaringer efter markedsføring. Disse stammer fra spontane rapporter, hvor det ikke altid er muligt at fastsætte en pålidelig frekvens eller årsagssammenhæng med eksponering af lægemidlet.

² Svære former forbundet med ændringer i bevidstheden i sammenhæng med hyperammonisk encefalopati er blevet rapporteret.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Galdesten og relaterede biliære sygdomme blev rapporteret hos omkring 2% af patienterne. Forhøjelser af levertransaminase blev rapporteret som bivirkning hos 2%. Transaminaseniveauer, der var mere end 10 gange over normalområdet øverste grænse, hvilket indikerer hepatitis, var usædvanlige (0,3%). Efter markedsføring er leversvigt, som nogle gange var fatalt, blevet rapporteret med deferasirox (se pkt. 4.4). Der er efter markedsføring rapporteret om metabolisk acidose. Hovedparten af disse patienter havde nedsat nyrefunktion, renal tubulopati (Fanconis syndrom), eller diarré, eller forhold, hvor syre-base ubalance er en kendt komplikation (se pkt. 4.4). Der er rapporteret om tilfælde af alvorlig akut pancreatitis uden dokumenterede underliggende biliære tilstande. Som ved anden jernkelaterende behandling har højfrekvent høretab og linseuigennemsigtighed (tidlig katarakt) sjældent været observeret hos patienter i behandling med deferasirox (se pkt. 4.4).

Kreatininclearance ved transfusionsbetinget jernophobning

I en retrospektiv meta-analyse af 2.102 voksne og pædiatriske beta talassæmi-patienter med transfusionsbetinget jernophobning, der blev behandlet med deferasirox dispergible tabletter i to randomiserede og fire åbne studier af op til fem års varighed, blev der i løbet af det første behandlingsår observeret et gennemsnitligt fald i kreatinin-clearance på 13,2% hos voksne patienter (95% CI: -14,4% til -12,1%; n=935) og på 9,9% (95% CI: -11,1% til -8,6%; n=1.142) hos pædiatriske patienter. Hos 250 patienter, der blev fulgt i op til fem, blev der ikke observeret yderligere fald i det gennemsnitlige kreatininclearance-niveau.

Klinisk studie hos patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer

I et 1-årigt studie hos patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer og jernophobning (dispergible tabletter med en dosis på 10 mg/kg/day) var diarré (9,1%), udslæt (9,1%) og kvalme (7,3%) de hyppigste bivirkninger ved forsøgslægemidlet. Unormale værdier for serum-kreatinin og kreatininclearance blev indberettet hos henholdsvis 5,5% og 1,8% patienterne. Stigninger i leveraminotransferaser til over 2 gange *baseline* og 5 gange den øvre grænse for normalværdien blev rapporteret hos 1,8% af patienterne.

Pædiatrisk population

I to kliniske studier blev vækst og seksuel udvikling ikke påvirket hos pædiatriske patienter behandlet med deferasirox i op til 5 år (se pkt. 4.4).

Diarré er rapporteret oftere hos pædiatriske patienter i alderen 2 til 5 år end hos ældre patienter.

Renal tubulopati har hovedsagelig været rapporteret hos børn og unge med beta-talassæmi behandlet med deferasirox. I rapporter efter markedsføring, blev det set at en stor del af tilfældene af metabolisk acidose forekom hos børn i forbindelse med Fanconis syndrom.

Der er blevet rapporteret om akut pancreatitis, særligt hos børn og unge.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Tidlige tegn på akut overdosering er bivirkninger relateret til mave-tarm-kanalen såsom mavesmerter, diarré, kvalme og opkast. Lever- og nyresygdomme er blevet rapporteret, herunder tilfælde af øget leverenzym og kreatin med bedring efter seponering af behandlingen. En fejlagtig administration, af en enkelt dosis på 90 mg/kg, resulterede i Fanconis syndrom, som forsvandt efter behandlingen.

Der findes ingen specifik antidot for deferasirox. Såfremt det er klinisk hensigtsmæssigt, kan standardprocedurer til behandling af overdosering og symptomatisk behandling være nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Jernkelerende præparat, ATC-kode: V03AC03

Virkningsmekanisme

Deferasirox er en oralt aktiv kelator, der er stærkt selektiv for jern (III). Det er en tridentat ligand, der binder jern med høj affinitet med en ratio på 2:1. Deferasirox fremmer ekskretionen af jern, primært i fæces. Deferasirox har lav affinitet for zink og kobber, og forårsager ikke lave serum-niveauer for disse metaller.

Farmakodynamisk virkning

I et studie i metabolisk jernbalance hos voksne talassæmipatienter med jernophobning, forårsagede daglige deferasirox-doser på 10, 20 og 40 mg/kg (dispergibel tablet-formulering) en gennemsnitlig nettoudskillelse på henholdsvis 0,119, 0,329 og 0,445 mg Fe/kg kropsvægt/dag.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kliniske studier omkring virkningen blev udført med EXJADE dispergible tabletter (nedenfor nævnt som 'deferasirox'). Sammenlignet med deferasirox dispergible tabletformuleringen er dosis for deferasirox granulat-formuleringen 34% lavere end dosis for deferasirox dispergible tabletter, afrundet til nærmeste hele tablet (se pkt. 5.2).

Deferasirox er undersøgt hos 411 voksne (alder ≥ 16 år) og 292 pædiatriske patienter (alder 2 til < 16 år) med kronisk jernophobning forårsaget af blodtransfusioner. Af de pædiatriske patienter var 52 af disse 2 til 5 år gamle. De underliggende tilstande, der krævede blodtransfusion, inkluderede beta-talassæmi, seglcelleanæmi og andre medfødte og erhvervede anæmier (myelodysplastiske syndromer [MDS], Diamond-Blackfan-syndrom, aplastisk anæmi og andre meget sjældne anæmier).

Daglig behandling med den dispergible tablet-formlering for deferasirox med doser på 20 og 30 mg/kg i et år hos voksne og pædiatriske patienter med beta-talassæmi, som hyppigt modtog transfusioner, førte til reduktioner i indikatorer for totalt kropsjern; lever-jernkoncentrationen blev reduceret med henholdsvis omkring -0,4 og -8 mg Fe/g lever (biopsi-tørvægt) i gennemsnit, og serum-ferritin blev reduceret med henholdsvis omkring -36 og -926 µg/l i gennemsnit. Ved samme doser var ratioen for jernudskillelse: jernindtag henholdsvis 1,02 (hvilket indikerer netto-jernbalance) og 1,67 (hvilket indikerer netto-jernudskillelse). Deferasirox forårsagede lignende respons hos patienter med jernophobning med andre anæmier. Daglige doser (dispergible tablet-formulering) på 10 mg/kg i et år kunne opretholde leverjern og serum-ferritinniveauer og forårsage netto jernbalance hos patienter, der sjældent modtog transfusioner eller udskiftningstransfusioner. Serum-ferritin, der blev vurderet ved månedlig monitorering, afspejlede ændringer i lever-jernkoncentration. Dette tyder på, at tendenser i serum-ferritin kan anvendes til at monitorere respons på behandling. Begrænsede kliniske data (29 patienter med normal hjertefunktion ved *baseline*), der blev opnået med MRI, indikerer, at behandling med deferasirox 10-30 mg/kg/dag (dispergibel tablet-formulering) i 1 år også kan reducere jern-niveauer i hjertet (i gennemsnit, MRI T2* øget fra 18,3 til 23,0 millisekunder).

Hovedanalysen af det afgørende sammenligningsstudie hos 586 patienter med beta-talassæmi og transfusionsbetinget jernophobning viste ikke non-inferiority af deferasirox dispergible tabletter sammenlignet med deferoxamin i analysen af den totale patientpopulation. I en post-hoc-analyse af dette studie blev non-inferiority-kriteriet opnået i undergruppen af patienter med lever-jernkoncentration ≥ 7 mg Fe/g biopsi-tørvægt behandlet med deferasirox dispergible tabletter (20 og 30 mg/kg) eller deferoxamin (35 til ≥ 50 mg/kg). Hos patienter med lever-jernkoncentration < 7 mg Fe/g biopsi-tørvægt, der blev behandlet med deferasirox dispergible tabletter (5 og 10 mg/kg) eller deferoxamin (20 eller 35 mg/kg), blev non-inferiority imidlertid ikke opnået. Dette skyldtes ubalance i doseringen af de to kelatorer. Denne ubalance opstod, fordi patienter på deferoxamin fik tilladelse til at blive på deres før-studiedosering, selvom denne dosis var højere end den protokolspecificerede dosis. 56 patienter under 6 år deltog i dette afgørende studie, 28 af dem modtagende deferasirox dispergible tabletter.

Det fremgik af prækliniske og kliniske studier, at deferasirox dispergible tabletter kunne være ligeså aktive som deferoxamin, når de blev administreret i en dosisratio på 2:1 (det vil sige en dosis deferasirox dispergible tabletter, der numerisk er halvdelen af deferoxamindosis). For deferasirox granulat kan en dosisratio på 3:1 overvejes (det vil sige at en dosis af deferasirox granulat, der numerisk er en tredjedel af deferoxamindosis). Imidlertid blev denne dosisrekommendation ikke vurderet prospektivt i de kliniske studier.

I tillæg, producerede deferasirox dispergible tabletter i dosis op til 20 og 30 mg/kg et fald i lever-jernkoncentration og serum-ferritin sammenlignelig med det opnået hos patienter med beta-talassæmi. Dette forekom hos patienter med lever-jernkoncentration ≥ 7 mg Fe/g biopsi-tørvægt med forskellige sjældne anæmier eller seglcellesygdom.

Der blev udført et placebo-kontrolleret randomiseret studie hos 225 patienter med MDS (lav/int-1 risiko) og transfusionsbetinget jernophobning. Resultaterne af studiet antyder, at der er en positiv effekt af deferasirox på hændelsesfri overlevelseseffekt (EFS, et sammensat endepunkt inklusive ikke-

dødelig hjerte- eller leverpåvirkning) og på serumferritinniveauer. Sikkerhedsprofilen var i overensstemmelse med tidligere studier hos voksne MDS patienter.

267 børn i alderen 2 til <6 år (ved studieoptagelse) med transfusionsbetinget hæmosiderose fik deferasirox i et 5-års observationsstudie. Der var ingen klinisk relevante forskelle i sikkerhed og tolerabilitet af Exjade hos pædiatriske patienter i alderen 2 til <6 år sammenlignet med den samlede population af voksne og ældre børn, inklusive stigning i serum-kreatinin på >33% og over den øvre normalgrænse ved ≥ 2 på hinanden følgende målinger (3,1%) samt stigning i alanin-aminotransferase (ALAT) til mere end 5 gange den øvre normalgrænse (4,3%). Der blev rapporteret enkeltstående tilfælde af stigning i ALAT og aspartat-aminotransferase hos henholdsvis 20,0% og 8,3% af de 145 patienter, som gennemførte studiet.

173 voksne og pædiatriske patienter med transfusionsafhængig talassæmi eller myelodysplastisk syndrom blev behandlet i 24 uger i et studie, der undersøgte sikkerheden af deferasirox filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter. Der blev observeret en sammenlignelig sikkerhedsprofil for filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter.

Der blev udført et åbent 1:1 randomiseret studie hos 224 pædiatriske patienter i alderen 2 til <18 år med transfusionsbetinget anæmi og jernophobning for at evaluere behandlingscompliance, effekt og sikkerhed af deferasirox granulat-formuleringen sammenlignet med dispergibel tablet-formuleringen. Størstedelen af patienterne (142, 63,4%) i studiet havde beta-talassæmi major, 108 (48,2%) patienter var naive over for jernkelationsterapi (IKT) (medianalder 2 år, 92,6% i alderen 2 til <10 år) og 116 (51,8%) var tidligere behandlet med IKT (medianalder 7,5 år, 71,6% i alderen 2 til <10 år) hvoraf 68,1% tidligere havde modtaget deferasirox. I den primære analyse udført i IKT-naive patienter efter 24 ugers behandling var compliance 84,26% og 86,84% i henholdsvis behandlingsarmen med deferasirox dispergible tabletter og behandlingsarmen med deferasirox granulat, med ingen statistisk signifikant forskel. Tilsvarende var der ingen statistisk signifikant forskel i gennemsnitlig ændring fra baseline i serumferritin (SF) værdier mellem de to behandlingsarme (-171,52 $\mu\text{g/l}$ [95% CI: -517,40, 174,36] for dispergible tabletter [DT] and 4,84 $\mu\text{g/l}$ [95% CI: -333,58, 343,27] for granulat-formuleringen, forskellen mellem gennemsnit [granulat – DT] 176,36 $\mu\text{g/l}$ [95% CI: -129,00, 481,72], to-sidet p-værdi = 0,25). Studiet konkluderede at der ikke var forskel i behandlingscompliance og effekt mellem armene for deferasirox granulat og deferasirox dispergible tabletter ved forskellige tidspunkter (24 og 48 uger). Sikkerhedsprofilen var overordnet set sammenlignelig mellem granulat og dispergible tabletter formuleringerne.

Deferasirox dispergible tabletter blev vurderet i et 1-årigt randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie hos patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer og jernophobning. Studiet sammenlignede virkningen af to forskellige deferasirox-behandlinger med dispergible tabletter (startdoser på 5 og 10 mg/kg/dag, 55 patienter i hver arm) og tilsvarende placebo (56 patienter). Studiet indrullerede 145 voksne og 21 pædiatriske patienter. Den primære effektparameter var ændringen i jernkoncentrationen i leveren (LIC) fra *baseline* efter 12 måneders behandling. En af de sekundære effektparametre var ændringen i serumferritin mellem *baseline* og fjerde kvartal. Ved en startdosis på 10 mg/kg/dag medførte deferasirox dispergible tabletter reduktioner i indikatorer for total-jern i kroppen. I gennemsnit faldt jernkoncentrationen i leveren med 3,80 mg Fe/g tørvægt hos patienter, der blev behandlet med deferasirox dispergible tabletter (startdosis 10 mg/kg/dag), og steg med 0,38 mg Fe/g tørvægt hos patienter, der fik placebo ($p < 0,001$). I gennemsnit faldt serumferritin med 222,0 $\mu\text{g/l}$ hos patienter, der blev behandlet med deferasirox dispergible tabletter (startdosis 10 mg/kg/dag), og steg med 115 $\mu\text{g/l}$ hos patienter, der fik placebo ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

EXJADE granulat udviser højere biotilgængelighed sammenlignet med EXJADE dispergible tabletter. Efter justering af styrken var granulat-formuleringen (4 x 90 mg) ækvivalent med EXJADE dispergible tabletter (500 mg), hvad angik det gennemsnitlige areal under tidskurven for plasmakoncentrationen (AUC) under faste. C_{max} steg med 34% (90% CI: 27,9%-40,3%), men den kliniske dosis-respons-analyse viste intet bevis på nogen klinisk relevant effekt af en sådan stigning.

Absorption

Deferasirox (dispergibel tablet-formulering) bliver absorberet efter oral administration med en median tid til maximum plasmakonzentration (t_{max}) på omkring 1,5 til 4 timer. Den absolutte biotilgængelighed (AUC) af deferasirox (dispergibel tablet-formulering) er omkring 70% sammenlignet med en intravenøs dosis. Den absolutte biotilgængelighed af granulat-formuleringen er ikke fastlagt. Biotilgængeligheden af deferasirox granulat var 52% højere end den for dispergible tabletter.

Et studie om madens effekt på indtagelse af granulat hos raske, fastende forsøgspersoner sammen med et måltid med enten et lavt fedtindhold (fedtindhold = ca. 30% af kalorieindtaget) eller sammen med et måltid med et højt fedtindhold (fedtindhold > 50% af kalorieindtaget), viste et lille fald i AUC og C_{max} (10% og 11%, respektivt). Efter indtagelse af et måltid med højt fedtindhold steg kun AUC svagt (18%). Da granulatet blev indgivet sammen med æblegrød eller yoghurt, var der ingen effekt af maden.

Fordeling

Deferasirox er stærkt (99%) proteinbundet til plasmaproteiner. Deferasirox er næsten udelukkende bundet til serum-albumin, og har et lavt fordelingsvolumen på omkring 14 liter i voksne.

Biotransformation

Glucuronidering er den primære metaboliske vej for deferasirox, med efterfølgende udskillelse i galden. Dekonjugering af glukuronider i tarmen og efterfølgende reabsorption (enterohepatisk recirkulation) er sandsynlig: i et studie med raske frivillige resulterede administration af cholestyramin efter en enkelt dosis deferasirox i en 45% nedsættelse i eksponeringen (AUC) af deferasirox.

Deferasirox bliver primært glucuronideret af UGT1A1 og i mindre grad af UGT1A3. CYP450-katalyseret (oxidativ) metabolisme af deferasirox er tilsyneladende mindre i mennesker (8%). *In vitro* blev der ikke observeret hæmning af deferasirox-metabolisme af hydroxyurea.

Elimination

Deferasirox og dets metabolitter bliver primært udskilt i fæces (84% af dosis). Renal udskillelse af deferasirox og dets metabolitter er minimal (8% af dosis). Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) varierede fra 8 til 16 timer. Transportproteinerne MRP2 og MXR (BCRP) er involveret i den biliære udskillelse af deferasirox.

Linearitet/non-linearitet

C_{max} og AUC_{0-24h} for deferasirox øgedes næsten lineært med dosis ved ligevægtstilstande. Ved gentagne dosering øgedes eksponeringen med en akkumulationsfaktor på 1,3 til 2,3.

Karakteristika i patienter

Pædiatriske patienter

Den samlede eksponering af unge (12 til ≤ 17 år) og børn (2 til ≤ 12 år) for deferasirox efter enkelte og gentagne doser var lavere end for voksne patienter. Hos børn under 6 år var eksponeringen omkring 50% lavere end hos voksne. Da dosering er justeret individuelt i henhold til respons, forventes dette ikke at have kliniske konsekvenser.

Køn

Kvinder har en moderat mindre påviselig clearance (med 17,5%) for deferasirox sammenlignet med mænd. Da dosering er justeret individuelt i henhold til respons, forventes dette ikke at have kliniske konsekvenser.

Ældre patienter

Farmakokinetiken for deferasirox er ikke undersøgt for ældre patienter (65 år eller derover).

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Farmakokinetiken for deferasirox er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Farmakokinetikken af deferasirox blev ikke påvirket af lever-aminotransferaseværdier på op til 5 gange den øvre grænse af normalområdet.

I et klinisk studie, hvor der blev givet enkelt-doser på 20 mg deferasirox dispergible tabletter/kg, var den gennemsnitlige eksponering øget med 16% hos personer med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class A) og med 76% hos personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class B) sammenlignet med personer med normal leverfunktion. Den gennemsnitlige C_{\max} af deferasirox hos personer med let til moderat nedsat leverfunktion var øget med 22%. Eksponeringen var øget med 2,8 gange hos en person med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class C) (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet eller karcinogent potentiale. De primære fund var nyretoksicitet og linseuklarhed (katarakt). Lignende fund er set i neonatale og unge dyr. Nyretoksiciteten menes primært at skyldes jernmangel hos dyr, der ikke tidligere havde ophobning af jern.

Tests for genotoksicitet *in vitro* var negative (Ames test, chromosomal aberrationstest). Ved dødelige doser i ikke-jernophobede rotter forårsagede deferasirox dannelse af mikronuclei *in vivo* i knoglemarven, men ikke i leveren. Sådanne effekter blev ikke set hos jern-præeksponerede rotter. Deferasirox var ikke carcinogent, når det blev administreret til rotter i et 2-års studie og transgene p53[±] heterozygote mus i et 6-måneders studie.

Potentialet for reproduktionstoksicitet blev vurderet i rotter og kaniner. Deferasirox var ikke teratogent. Derimod forårsagede deferasirox øget frekvens af skeletale forandringer og dødfødte unger hos rotter ved høje doser, der var stærkt toksiske for den ikke-jernophobede moder. Deferasirox forårsagede ikke andre effekter på fertilitet eller reproduktion.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Cellulose, mikrokrySTALLISK
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri
Poloxamer

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Breve af polyethylenterephthalat (PET)/Aluminium/polyethylen (PE) folie.

Enkeltpakningerne indeholder 30 breve.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EXJADE 90 mg granulat
EU/1/06/356/020

EXJADE 180 mg granulat
EU/1/06/356/021

EXJADE 360 mg granulat
EU/1/06/356/022

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. august 2006

Dato for seneste fornyelse: 18. april 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://laegemiddelstyrelsen.dk>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

EXJADE 90 mg, 180 mg og 360 mg filmovertrukne tabletter

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Spanien

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Rumænien

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

EXJADE 90 mg, 180 mg og 360 mg granulat i brev

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Spanien

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden lancering af EXJADE i hvert medlemsland komme til enighed med nationale myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, inklusive kommunikationsmedia, distributionsmetode og et hvert andet aspekt af programmet.

Uddannelsesprogrammet har til hensigt at informere sundhedspersonale og patienter for at minimere risici for:

- Ikke-compliance med dosering og biologisk monitorering
- Medicineringsfejl som skyldes skift mellem EXJADE filmovertrukne tabletter/granulat og generiske versioner af deferasirox dispergible tabletter.

Risikoen for medicineringsfejl skyldes skift mellem EXJADE filmovertrukne tabletter/granulat og generiske deferasirox dispergible tabletter, som er tilgængelige på markedet fra forskellige indehavere af markedsføringstilladelser, og er afhængig af om disse formuleringer er markedsført samtidigt på nationalt plan. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at ved lancering i hvert medlemsland, hvor EXJADE er markedsført, vil alt sundhedspersonale og patienter, som forventes at udskrive, udlevere og anvende EXJADE få udleveret følgende uddannelsespakke for de tilgængelige formuleringer (EXJADE filmovertrukne tabletter og EXJADE granulat) for alle indikationer:

- Uddannelsesmateriale til læger
- Informationspakke til patienten

Yderligere skal der periodisk udleveres uddannelsesmateriale, specielt efter betydelige sikkerhedsrelaterede ændringer til produktinformationen, som retfærdiggør en opdatering af materialet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal anvende specifikke yderkartoner, blister og tabletter for formuleringerne (filmovertrukne tabletter og granulat).

Undervisningsmaterialet til lægen skal indeholde:

- Produktresumé
- Vejledning til sundhedspersoner (som også indeholder en tjekliste til receptudskriver)

Vejledningen til sundhedspersoner skal indeholde følgende nøgleelementer afhængig af markedsførte deferasirox formuleringer på nationalt plan:

- Beskrivelse af tilgængelige formuleringer af deferasirox (EXJADE filmovertrukne tabletter og granulat) i EU
 - Forskellige doseringsregime
 - Forskellige betingelser til administration
- Konverteringstabel over dosis for EXJADE filmovertrukne tabletter/granulat og EXJADE dispergible tabletter som en reference, når der skiftes mellem EXJADE filmovertrukne tabletter/granulat og generiske versioner af deferasirox dispergible tabletter.
- De anbefalede doser og retningslinjer for opstart af behandling
- Nødvendigheden af at monitorere serum-ferritin månedligt
- At deferasirox forårsager stigninger i serum-kreatinin hos visse patienter
 - Nødvendigheden af at monitorere serum-kreatinin
 - To gange før påbegyndelse af behandling
 - Hver uge den første måned ved påbegyndelse af behandling eller efter ændring af behandling
 - Månedligt derefter
 - Nødvendigheden af at reducere dosis med 7 mg/kg hvis serum-kreatinin stiger:
 - Voksne: > 33% over *baseline* og kreatinin-clearance < LLN (90 ml/min)
 - Børn: enten > ULN eller kreatinin-clearance falder til < LLN ved to på hinanden følgende besøg
 - Nødvendigheden af at afbryde behandlingen efter en dosisreduktion hvis serum-kreatinin stiger:
 - Voksne og børn: holder sig > 33% over *baseline* eller kreatinin-clearance < LLN (90 ml/min)
 - Nødvendigheden af at overveje nyrebiopsi:
 - Når serum-kreatinin er forhøjet og hvis der er set andre abnormaliteter (såsom proteinuri, tegn på Fanconi's Syndrom)
- Vigtigheden af at måle kreatinin-clearance
- Kort oversigt over metoder til måling af kreatinin-clearance
- At stigninger i transaminaser kan forekomme hos patienter, der er blevet behandlet med Exjade
 - Nødvendigheden af at foretage leverfunktionstests før udskrivning, og derefter med månedlige intervaller eller hyppigere hvis klinisk indiceret
 - Ikke at udskrive EXJADE til patienter med allerede eksisterende alvorlig leversygdom
 - Nødvendigheden af at afbryde behandlingen, hvis der ses vedvarende og progressiv stigning i leverenzym.
- Nødvendigheden af årligt at teste hørelsen og synet
- Nødvendigheden af et vejledende skema der fremhæver målinger før behandling af serum-kreatinin, kreatinin-clearance, proteinuri, leverenzym, ferritin, som fx:

Før påbegyndelse af behandling	
Serum-kreatinin ved Dag X	Værdi 1
Serum-kreatinin ved Dag Y	Værdi 2

X og Y er dagene (skal fastsættes), hvor målingerne før behandling skal udføres.

- En advarsel om risikoen for overkelering og nødvendigheden af en hyppig monitorering af serum-ferritinniveauer og nyre- og leverfunktion.

- Retningslinjerne for dosisjustering og seponering, når målet for serum-ferritin +/- jernkoncentrationen i leveren er nået.
- Anbefalinger til behandlingen af ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer (NTDT)
 - Information om, at der kun anbefales ét behandlingforløb hos patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer
 - En advarsel om nødvendigheden af en hyppigere monitoring jern-koncentrationen i leveren og serum ferritin hos den pædiatriske population
 - En advarsel om manglende viden omkring sikkerhedsproblemerne ved langtidsbehandling hos den pædiatriske population på nuværende tidspunkt.

Informationspakken til patienten skal indeholde:

- Indlægssedlen
- Patientvejledning

Vejledning til patienten skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Information om nødvendigheden af regelmæssig monitorering af serum-kreatinin, kreatinin-clearance, proteinuri, leverenzymmer, ferritin, og hvornår denne skal udføres
 - Information om, at man vil overveje at udføre nyrebiopsi, hvis der opstår signifikante nyreabnormaliteter
 - Tilgængeligheden af flere orale formuleringer (fx filmovertrukne tabletter, granulat og generiske versioner af deferasirox dispergible tabletter) og de væsentligste forskelligheder på disse formuleringer (fx dosis anbefalinger, forskellige krav til indtagelse, særlig i forbindelse med mad)
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionelt sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring (PASS): For at vurdere langtidseksponering og sikkerhed af deferasirox dispergible og filmovertrukne tabletter skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre et observationelt kohortestudie hos pædiatriske ikke-transfusionsafhængige talassæmi-patienter, der er over 10 år gamle, og hvor deferoxamin er kontraindiceret eller utilstrækkeligt udført i henhold til en protokol, accepteret af CHMP. Den kliniske forsøgsrapport skal indsendes inden	Juli 2025

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exjade 90 mg filmovertrukne tabletter

deferasirox

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 90 mg deferasirox.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

30 filmovertrukne tabletter

90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/356/011
EU/1/06/356/012

30 filmovertukne tabletter
90 filmovertukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Exjade 90 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE

Der er anført en 2D stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLÅ PAKNING)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exjade 90 mg filmovertrukne tabletter

deferasirox

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 90 mg deferasirox.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

Multipakning: 300 (10 pakker á 30) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/356/013

300 (10 pakker á 30) filmovertukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Exjade 90 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**UMIDDELBAR EMBALLAGE TIL MULTIPAKNINGEN (UDEN BLÅ PAKNING)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exjade 90 mg filmovertrukne tabletter

deferasirox

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 90 mg deferasirox.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

30 filmovertrukne tabletter. En del af en multipakning. Må ikke sælges enkeltvis.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/356/013

300 (10 pakker á 30) filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Exjade 90 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exjade 90 mg filmovertrukne tabletter
deferasirox

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exjade 180 mg filmovertrukne tabletter

deferasirox

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 180 mg deferasirox.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

30 filmovertrukne tabletter

90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/356/014
EU/1/06/356/015

30 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Exjade 180 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLÅ PAKNING)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exjade 180 mg filmovertrukne tabletter

deferasirox

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 180 mg deferasirox

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

Multipakning: 300 (10 pakker á 30) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/356/016

300 (10 pakker á 30) filmovertukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Exjade 180 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**UMIDDELBAR EMBALLAGE TIL MULTIPAKNINGEN (UDEN BLÅ PAKNING)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exjade 180 mg filmovertrukne tabletter

deferasirox

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 180 mg af deferasirox.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

30 filmovertrukne tabletter. En del af en multipakning. Må ikke sælges enkeltvis.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/356/016

300 (10 pakker á 30) filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Exjade 180 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exjade 180 mg filmovertrukne tabletter
deferasirox

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exjade 360 mg filmovertrukne tabletter

deferasirox

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 360 mg deferasirox.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

30 filmovertrukne tabletter

90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/356/017
EU/1/06/356/018

30 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Exjade 360 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLÅ PAKNING)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exjade 360 mg filmovertrukne tabletter

deferasirox

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 360 mg deferasirox

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

Multipakning: 300 (10 pakker á 30) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/356/019

300 (10 pakker á 30) filmovertukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Exjade 360 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**UMIDDELBAR EMBALLAGE TIL MULTIPAKNINGEN (UDEN BLÅ PAKNING)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exjade 360 mg filmovertrukne tabletter

deferasirox

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 360 mg af deferasirox.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

30 filmovertrukne tabletter. En del af en multipakning. Må ikke sælges enkeltvis.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/356/019

300 (10 pakker á 30) filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Exjade 360 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exjade 360 mg filmovertrukne tabletter
deferasirox

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exjade 90 mg granulat i brev
deferasirox

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 90 mg deferasirox.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Granulat i brev

30 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/356/020 30 breve

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Exjade 90 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en etydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**BREVE****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Exjade 90 mg granulat
deferasirox
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

162 mg

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exjade 180 mg granulat i brev
deferasirox

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 180 mg deferasirox.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Granulat i brev

30 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/356/021 30 breve

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Exjade 180 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en etydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**BREVE****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Exjade 180 mg granulat
deferasirox
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

324 mg

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Exjade 360 mg granulat i brev
deferasirox

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 360 mg deferasirox.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Granulat i brev

30 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/356/022 30 breve

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Exjade 360 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en etydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**BREVE****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Exjade 360 mg granulat
deferasirox
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

648 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

EXJADE 90 mg filmovertukne tabletter
EXJADE 180 mg filmovertukne tabletter
EXJADE 360 mg filmovertukne tabletter
deferasirox

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt eller til dit barn. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage EXJADE
3. Sådan skal du tage EXJADE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad EXJADE er

EXJADE indeholder et aktiv stof, der kaldes deferasirox. Det er en jernkelator. En jernkelator er et lægemiddel, som anvendes for at fjerne overskud af jern fra kroppen (også kaldet jernophobning). Det binder og fjerner det overskydende jern, som derefter udskilles med afføringen.

Hvad EXJADE anvendes til

Gentagne blodtransfusioner kan være nødvendige hos patienter med forskellige slags anæmier (blodmangel) (fx talassæmi, seglcelleanæmi eller myelodysplastiske syndromer (MDS)). Imidlertid kan gentagne blodtransfusioner forårsage ophobning af overskydende jern. Dette skyldes, at blod indeholder jern, og at din krop ikke har en naturlig måde at fjerne det overskydende jern, du får med blodtransfusionerne, på. Patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer kan på sigt også udvikle jernophobning. Det skyldes hovedsageligt øget optagelse af jern fra kosten forårsaget af et lavt antal blodceller. På længere sigt kan det overskydende jern ødelægge vigtige organer såsom leveren og hjertet. Lægemidler kaldet *jernkelatorer* anvendes til at fjerne det overskydende jern. De nedsætter dermed risikoen for, at det overskydende jern forårsager organskader.

EXJADE anvendes til at behandle kronisk jernophobning hos patienter i alderen 6 år og derover med beta-talassæmi major forårsaget af hyppige blodtransfusioner.

EXJADE anvendes også til behandling af kronisk jernophobning, når deferoxamin ikke kan benyttes eller ikke har tilstrækkelig virkning hos patienter med beta-talassæmi major med jernophobning forårsaget af sjældne blodtransfusioner. Endvidere anvendes EXJADE til patienter med andre typer af anæmier og til børn i alderen 2 til 5 år.

EXJADE anvendes også til ikke-transfusionsafhængige patienter i alderen 10 år eller derover, der har fået jernophobning i forbindelse med deres talassæmi-syndromer, når deferoxamin-behandling er kontraindiceret eller utilstrækkelig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage EXJADE

Tag ikke EXJADE

- hvis du er allergisk over for deferasirox eller et af de øvrige indholdsstoffer i EXJADE (angivet i punkt 6). Hvis dette gælder for dig, **skal du fortælle det til lægen, inden du tager EXJADE**. Hvis du har mistanke om, at du kan være allergisk, skal du spørge lægen til råds.
- hvis du har en moderat eller alvorlig nyresygdom.
- hvis du for tiden indtager anden jernkelatormedicin.

EXJADE er ikke anbefalet

- hvis du er på et fremskredent stadie af myelodysplastisk syndrom (MDS; nedsat produktion af blodceller i knoglemarven) eller har fremskreden kræft.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager EXJADE

- hvis du har nyre- eller leverproblemer.
- hvis du har hjerteproblemer, der er forårsaget af jernoverbelastning.
- hvis du opdager en markant nedsættelse af din urinmængde (tegn på nyresygdom).
- hvis du udvikler alvorlige udslæt, vejrtrækningsbesvær og svimmelhed eller oplever hævelse hovedsageligt i ansigtet og på halsen (tegn på alvorlig allergisk reaktion, se også punkt 4 "Bivirkninger").
- hvis du oplever en kombination af nogle af følgende symptomer: udslæt, rød hud, blistre på læberne, øjne eller mund, hudafskallinger, høj feber, influenzalignende symptomer, forstørrede lymfekirtler (tegn på alvorlig hudreaktion, se også punkt 4 "Bivirkninger").
- hvis du oplever en kombination af døsighed, smerter i den øvre højre del af maven, gulfarvning af din hud eller øjne og mørk urin (tegn på leverproblemer).
- hvis du oplever problemer med at tænke klart, huske information eller løse opgaver, er mindre opmærksom eller bevidst eller er meget træt og har lavt energiniveau (tegn på et højt niveau af ammoniak i dit blod, hvilket kan være forbundet med nyre- eller leversygdomme, se også afsnit 4 "Bivirkninger").
- hvis du kaster blod op/eller har sort afføring.
- hvis du ofte oplever mavesmerter, specielt efter spisning eller indtag af EXJADE.
- hvis du ofte oplever halsbrand.
- hvis du har et lavt antal blodplader eller hvide blodceller i din blodprøve.
- hvis du har sløret syn.
- hvis du har diarré eller kaster op.

Hvis noget af dette gælder for dig, så fortæl det til din læge med det samme.

Kontrol af din EXJADE-behandling

Du vil få taget regelmæssige blod- og urinprøver under behandlingen. Lægerne vil kontrollere blodprøvernes mængde af jern, og dermed mængden af jern i kroppen (*ferritin*-niveau i blodet) for at se, hvor godt EXJADE virker. Prøverne vil også vise nyrefunktionen (kreatinin-niveau i blodet, tilstedeværelse af protein i urinen) og leverfunktionen (transaminase-niveau i blodet). Din læge kan kræve, at du får foretaget en nyrebiopsi, hvis han/hun mistænker alvorlig nyreskade. Du får måske også foretaget magnetisk resonans-skanninger (MRI) for at bestemme mængden af jern i din lever. Din læge vil tage disse prøver med i betragtning, når han/hun afgør, hvilken dosis EXJADE, der

passer bedst til dig, og vil også bruge disse prøver til at afgøre, hvornår du skal stoppe med at tage EXJADE.

Som en sikkerhedsforanstaltning vil dit syn og hørelse blive testet hvert år.

Brug af anden medicin sammen med EXJADE

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder specielt:

- andre jernkelatorer, som ikke må tages sammen med EXJADE,
- syreneutraliserende medicin (medicin til behandling af halsbrand), der indeholder aluminium, som du ikke må tage på samme tidspunkt af døgnnet som EXJADE,
- ciclosporin (bruges til at forhindre kroppen i at afstøde et transplanteret organ, eller til andre lidelser som gigt og udslæt),
- simvastatin (bruges til at sænke kolesterol),
- visse smertestillende eller antiinflammatorisk lægemidler (fx acetylsalicylsyre, ibuprofen, kortikosteroider),
- orale biphosphonater (bruges til behandling af osteoporose),
- antikoagulerende medicin (bruges til at modvirke eller behandling af blodpropper),
- hormonelle graviditetsforebyggende midler,
- bepridil, ergotamin (bruges til behandling af hjerteproblemer og migræne),
- repaglinid (bruges til at behandle sukkersyge),
- rifampicin (bruges til at behandle tuberkulose),
- phenytoin, phenobarbital, carbamazepin (bruges til at behandle epilepsi),
- ritonavir (bruges i behandlingen af HIV-infektion),
- paclitaxel (bruges i kræftbehandling),
- theophyllin (bruges i behandlingen af lungesygdomme såsom astma),
- clozapin (bruges til behandling af psykiske sygdomme såsom skizofreni),
- tizanidin (virker muskelafslappende),
- cholestyramin (bruges til at sænke kolesterolniveauet i blodet),
- busulfan (bruges som behandling for at ødelægge den originale knoglemarv inden en transplantation),
- midazolam (bruges til at lindre angst og/eller søvnbesvær).

Supplerende undersøgelser kan være nødvendige for at kontrollere blodniveauet af nogle af disse lægemidler.

Ældre (65 år og derover)

EXJADE kan anvendes af folk i alderen 65 år og derover med samme dosis som for andre voksne. Ældre patienter kan opleve flere bivirkninger (specielt diarré) end yngre patienter. De skal følges tæt af deres læge for at opdage bivirkninger, der kan kræve dosisjusteringer.

Børn og unge

EXJADE kan anvendes til børn og unge i alderen 2 år og derover, der får regelmæssige blodtransfusioner, samt hos børn og unge i alderen 10 år og derover, der ikke får regelmæssige blodtransfusioner. Efterhånden som patienten vokser, vil lægen justere dosis.

EXJADE anbefales ikke til børn under 2 år.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

EXJADE frarådes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt.

Hvis du i øjeblikket tager et hormonelt præventionsmiddel (fx p-piller eller præventionsplastre) for at forebygge graviditet, bør du bruge en supplerende eller anden type prævention (fx kondom), da EXJADE kan nedsætte virkningen af hormonelle præventionsmidler.

Amning frarådes under behandling med EXJADE.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du føler dig svimmel, efter at du har taget EXJADE, må du ikke køre bil eller betjene værktøj eller maskiner før du har det godt igen.

EXJADE indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage EXJADE

Behandling med EXJADE vil blive overvåget af en læge, der har erfaring med behandling af jernphobning forårsaget af blodtransfusioner.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget EXJADE skal du tage

Dosis af EXJADE filmovertrukne tabletter afhænger for alle patienter af kropsvægten. Din læge vil beregne den dosis, der passer til dig, og fortælle dig hvor mange tabletter, du skal tage hver dag.

- Den sædvanlige dosis af EXJADE filmovertrukne tabletter ved start af behandling for patienter, der får regelmæssige blodtransfusioner er 14 mg pr. kg kropsvægt. Det kan være, at lægen – afhængigt af dit behov – anbefaler en højere eller lavere startdosis.
- Den sædvanlige daglige dosis af EXJADE filmovertrukne tabletter ved start af behandlingen for patienter, der ikke får regelmæssige blodtransfusioner, er 7 mg pr. kg kropsvægt.
- Alt efter hvordan du reagerer på behandlingen, kan din læge senere justere din behandling til højere eller lavere doser.
- Den maksimale anbefalede daglige dosis af EXJADE filmovertrukne tabletter er:
 - 28 mg pr. kg kropsvægt for patienter, der får regelmæssige blodtransfusioner,
 - 14 mg pr. kg kropsvægt for voksne patienter, der ikke får regelmæssige blodtransfusioner,
 - 7 mg pr. kg kropsvægt for børn og teenagere, der ikke får regelmæssige blodtransfusioner.

I nogle lande kan deferasirox også fås som dispergible tabletter, fremstillet af nogle andre firmaer. Hvis du skifter fra sådanne dispergible tabletter til EXJADE filmovertrukne tabletter, vil din dosis ændre sig. Din læge vil beregne den dosis, du har brug for, og fortælle dig hvor mange filmovertrukne tabletter, du skal tage hver dag.

Hvornår skal du tage EXJADE

- Tag EXJADE én gang daglig, hver dag, på cirka samme tidspunkt med noget vand.
- Tag EXJADE filmovertrukne tabletter på tom mave eller med et let måltid.

Tag EXJADE på samme tidspunkt hver dag. Det vil også gøre det lettere for dig at huske, hvornår du skal tage dine tabletter.

For patienter, som ikke kan sluge hele tabletter, kan EXJADE filmovertrukne tabletter knuses og indtages ved at drysse hele dosis over blød mad, som fx yoghurt eller æblemos. Maden skal indtages med det samme og skal spises op. Opbevar ikke maden til senere brug.

Hvor længe skal du tage EXJADE

Fortsæt med at tage EXJADE hver dag så længe lægen beder dig om det. Dette er en længerevarende behandling, der muligvis kan vare måneder eller år. Din læge vil regelmæssigt holde øje med din tilstand for at kontrollere, at behandlingen har den ønskede effekt (se også pkt. 2: ”Kontrol af din EXJADE-behandling”).

Hvis du har spørgsmål om, hvor lang tid du skal tage EXJADE, så tal med din læge.

Hvis du har taget for meget EXJADE

Hvis du har taget for meget EXJADE, eller hvis nogen ved et uheld kommer til at tage dine tabletter, så kontakt med det samme din læge eller skadestuen. Vis lægen pakken med tabletter. Akut medicinsk behandling kan være nødvendig. Du kan opleve bivirkninger såsom mavesmerter, diarré, kvalme og opkast og nyre eller lever problemer, som kan være alvorlige.

Hvis du har glemt at tage EXJADE

Hvis du glemmer en dosis, så tag den så snart du husker det den samme dag. Tag din næste dosis som planlagt. Du må ikke tage en dobbeltdosis den næste dag som erstatning for de(n) glemt(e) tablet(ter).

Hvis du holder op med at tage EXJADE

Hold ikke op med at tage EXJADE, medmindre din læge giver dig besked på det. Hvis du stopper med at tage EXJADE, vil det overskydende jern ikke længere blive fjernet fra din krop (se også ovenstående pkt.: ”Hvor længe skal du tage EXJADE”).

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste af bivirkningerne er milde til moderate og vil almindeligvis forsvinde efter et par dage til et par ugers behandling.

Visse bivirkninger kan være alvorlige og kræve omgående lægehjælp

Disse bivirkninger er ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter) eller sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 patienter).

- Hvis du får alvorligt udslæt, besvær med at trække vejret og svimmelhed eller hævelse af hovedsageligt ansigtet og halsen (tegn på alvorlig allergisk reaktion)
- Hvis du oplever en kombination af nogle af følgende symptomer: udslæt, rød hud, blistre på læberne, øjne eller i munden, hudafskalninger, høj feber, influenzalignende symptomer, forstørrede lymfekirtler (tegn på alvorlige hudreaktioner)
- Hvis du oplever en kraftig nedsættelse af din urinproduktion (tegn på nyreproblemer)
- Hvis du oplever en kombination af døsighed, smerter i den øvre højre del af maven, gulfarvning af din hud eller øjne og mørk urin (tegn på leverproblemer)
- Hvis du oplever problemer med at tænke klart, huske information eller løse opgaver, er mindre opmærksom eller bevidst eller er meget træt og har lavt energiniveau (tegn på et højt niveau af ammoniak i dit blod, hvilket kan være forbundet med nyre- eller leversygdomme og kan medføre ændring i hjernefunktionen)
- Hvis du kaster blod op/eller har sort afføring
- Hvis du ofte oplever mavesmerter, specielt efter spisning eller indtag af EXJADE
- Hvis du ofte oplever halsbrand
- Hvis du oplever delvist tab af dit syn
- Hvis du oplever voldsomme mavesmerter (pancreatitis)

Stop med at tage dette lægemiddel og fortæl det til lægen med det samme.

Visse bivirkninger kan blive alvorlige.

Disse bivirkninger er ikke almindelige.

- Hvis du får utydeligt eller sløret syn,
- Hvis du får nedsat hørelse,

så fortæl det til lægen hurtigst muligt.

Andre bivirkninger

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 patienter)

- Forstyrrelse i nyrefunktionstests.

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter)

- Mave-tarm-lidelser, såsom kvalme, opkastning, diarré, smerter i mave/underliv, oppustethed, forstoppelse, fordøjelsesbesvær
- Udslæt
- Hovedpine
- Afvigelser i analyser for leverfunktionen
- Kløe
- Afvigelser i urinalyser (protein i urinen)

Hvis nogen af disse bivirkninger påvirker dig alvorligt, så fortæl det til din læge.

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter)

- Svimmelhed
- Feber
- Ondt i halsen
- Hævelse af arme eller ben
- Ændringer i farven på huden
- Angst
- Søvnforstyrrelser
- Træthed

Hvis nogle af disse bivirkninger påvirker dig alvorligt, så fortæl det til din læge.

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Et fald i antallet af celler, der er involveret i blodets evne til at størkne (trombocytopeni), i antallet af røde blodlegemer (forværret anæmi), i antallet af hvide blodlegemer (neutropeni) eller i antallet af alle slags blodlegemer (pancytopeni)
- Hårtab
- Nyresten
- Nedsat vandladning
- Flænge i mave eller tarmvæg, som kan være smertefuldt og give kvalme
- Voldsomme mavesmerter (pancreatitis)
- Unormalt niveau af syre i blodet

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blister og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Brug ikke pakninger, der er beskadiget eller viser tegn på at være i stykker eller at have været åbnet.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

EXJADE indeholder

Aktivt stof: Deferasirox.

- Hver filmovertrokken tablet af EXJADE90 mg indeholder 90 mg deferasirox.
- Hver filmovertrokken tablet af EXJADE180 mg indeholder 180 mg deferasirox.
- Hver filmovertrokken tablet af EXJADE360 mg indeholder 360 mg deferasirox.

Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, crospovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica og poloxamer. Tabletovertrækket indeholder: hypromellose, titandioxid (E171), macrogol (4000), talcum, indigocarminin aluminiumpigment (E132).

Udseende og pakningsstørrelser

EXJADE udleveres som filmovertrukne tabletter. De filmovertrukne tabletter er ovale og bikonvekse.

- EXJADE 90 mg filmovertrukne tabletter er lyseblå og præget med "90" på den ene side og "NVR" på den anden side.
- EXJADE 180 mg filmovertrukne tabletter er mellemblå præget med "180" på den ene side og "NVR" på den anden side.
- EXJADE 360 mg filmovertrukne tabletter er mørkeblå og præget med "360" på den ene side og "NVR" på den anden side.

Hver blisterpakning indeholder 30 eller 90 filmovertrukne tabletter. Multipakningen indeholder 30 (10 pakninger med 30) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

Fremstiller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Spanien

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Rumænien

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://laegemiddelstyrelsen.dk>

Indlægsseddel: Information til brugeren

EXJADE 90 mg granulat i brev
EXJADE 180 mg granulat i brev
EXJADE 360 mg granulat i brev
deferasirox

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt eller til dit barn. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage EXJADE
3. Sådan skal du tage EXJADE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad EXJADE er

EXJADE indeholder et aktiv stof, der kaldes deferasirox. Det er en jernkelator. En jernkelator er et lægemiddel, som anvendes for at fjerne overskud af jern fra kroppen (også kaldet jernophobning). Det binder og fjerner det overskydende jern, som derefter udskilles med afføringen.

Hvad EXJADE anvendes til

Gentagne blodtransfusioner kan være nødvendige hos patienter med forskellige slags anæmier (blodmangel) (fx talassæmi, seglcelleanæmi eller myelodysplastiske syndromer (MDS)). Imidlertid kan gentagne blodtransfusioner forårsage ophobning af overskydende jern. Dette skyldes, at blod indeholder jern, og at din krop ikke har en naturlig måde at fjerne det overskydende jern, du får med blodtransfusionerne, på. Patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer kan på sigt også udvikle jernophobning. Det skyldes hovedsageligt øget optagelse af jern fra kosten forårsaget af et lavt antal blodceller. På længere sigt kan det overskydende jern ødelægge vigtige organer såsom leveren og hjertet. Lægemidler kaldet *jernkelatorer* anvendes til at fjerne det overskydende jern. De nedsætter dermed risikoen for, at det overskydende jern forårsager organskader.

EXJADE anvendes til at behandle kronisk jernophobning hos patienter i alderen 6 år og derover med beta-talassæmi major forårsaget af hyppige blodtransfusioner.

EXJADE anvendes også til behandling af kronisk jernophobning, når deferoxamin ikke kan benyttes eller ikke har tilstrækkelig virkning hos patienter med beta-talassæmi major med jernophobning forårsaget af sjældne blodtransfusioner. Endvidere anvendes EXJADE til patienter med andre typer af anæmier og til børn i alderen 2 til 5 år.

EXJADE anvendes også til ikke-transfusionsafhængige patienter i alderen 10 år eller derover, der har fået jernophobning i forbindelse med deres talassæmi-syndromer, når deferoxamin-behandling er kontraindiceret eller utilstrækkelig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage EXJADE

Tag ikke EXJADE

- hvis du er allergisk over for deferasirox eller et af de øvrige indholdsstoffer i EXJADE (angivet i punkt 6). Hvis dette gælder for dig, **skal du fortælle det til lægen, inden du tager EXJADE**. Hvis du har mistanke om, at du kan være allergisk, skal du spørge lægen til råds.
- hvis du har en moderat eller alvorlig nyresygdom.
- hvis du for tiden indtager anden jernkelatormedicin.

EXJADE er ikke anbefalet

- hvis du er på et fremskredent stadie af myelodysplastisk syndrom (MDS; nedsat produktion af blodceller i knoglemarven) eller har fremskreden kræft.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager EXJADE

- hvis du har nyre- eller leverproblemer.
- hvis du har hjerteproblemer, der er forårsaget af jernoverbelastning.
- hvis du opdager en markant nedsættelse af din urinmængde (tegn på nyresygdom).
- hvis du udvikler alvorlige udslæt, vejrtrækningsbesvær og svimmelhed eller oplever hævelse hovedsageligt i ansigtet og på halsen (tegn på alvorlig allergisk reaktion, se også punkt 4 "Bivirkninger").
- hvis du oplever en kombination af nogle af følgende symptomer: udslæt, rød hud, blistre på læberne, øjne eller mund, hudafskalninger, høj feber, influenzalignende symptomer, forstørrede lymfekirtler (tegn på alvorlig hudreaktion, se også punkt 4 "Bivirkninger").
- hvis du oplever en kombination af døsighed, smerter i den øvre højre del af maven, gulfarvning af din hud eller øjne og mørk urin (tegn på leverproblemer).
- hvis du oplever problemer med at tænke klart, huske information eller løse opgaver, er mindre opmærksom eller bevidst eller er meget træt og har lavt energiniveau (tegn på et højt niveau af ammoniak i dit blod, hvilket kan være forbundet med nyre- eller leversygdomme, se også afsnit 4 "Bivirkninger").
- hvis du kaster blod op/eller har sort afføring.
- hvis du ofte oplever mavesmerter, specielt efter spisning eller indtag af EXJADE.
- hvis du ofte oplever halsbrand.
- hvis du har et lavt antal blodplader eller hvide blodceller i din blodprøve.
- hvis du har sløret syn.
- hvis du har diarré eller kaster op.

Hvis noget af dette gælder for dig, så fortæl det til din læge med det samme.

Kontrol af din EXJADE-behandling

Du vil få taget regelmæssige blod- og urinprøver under behandlingen. Lægerne vil kontrollere blodprøvernes mængde af jern, og dermed mængden af jern i kroppen (*ferritin*-niveau i blodet) for at se, hvor godt EXJADE virker. Prøverne vil også vise nyrefunktionen (kreatinin-niveau i blodet, tilstedeværelse af protein i urinen) og leverfunktionen (transaminase-niveau i blodet). Din læge kan kræve, at du får foretaget en nyrebiopsi, hvis han/hun mistænker alvorlig nyreskade. Du får måske også foretaget magnetisk resonans-skanninger (MRI) for at bestemme mængden af jern i din lever. Din læge vil tage disse prøver med i betragtning, når han/hun afgør, hvilken dosis EXJADE, der

passer bedst til dig, og vil også bruge disse prøver til at afgøre, hvornår du skal stoppe med at tage EXJADE.

Som en sikkerhedsforanstaltning vil dit syn og hørelse blive testet hvert år.

Brug af anden medicin sammen med EXJADE

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder specielt:

- andre jernkelatorer, som ikke må tages sammen med EXJADE,
- syreneutraliserende medicin (medicin til behandling af halsbrand), der indeholder aluminium, som du ikke må tage på samme tidspunkt af døgnet som EXJADE,
- ciclosporin (bruges til at forhindre kroppen i at afstøde et transplanteret organ, eller til andre lidelser som gigt og udslæt),
- simvastatin (bruges til at sænke kolesterol),
- visse smertestillende eller antiinflammatorisk lægemidler (fx acetylsalicylsyre, ibuprofen, kortikosteroider),
- orale biphosphonater (bruges til behandling af osteoporose),
- antikoagulerende medicin (bruges til at modvirke eller behandling af blodpropper),
- hormonelle graviditetsforebyggende midler,
- bepridil, ergotamin (bruges til behandling af hjerteproblemer og migræne),
- repaglinid (bruges til at behandle sukkersyge),
- rifampicin (bruges til at behandle tuberkulose),
- phenytoin, phenobarbital, carbamazepin (bruges til at behandle epilepsi),
- ritonavir (bruges i behandlingen af HIV-infektion),
- paclitaxel (bruges i kræftbehandling),
- theophyllin (bruges i behandlingen af lungesygdomme såsom astma),
- clozapin (bruges til behandling af psykiske sygdomme såsom skizofreni),
- tizanidin (virker muskelafslappende),
- cholestyramin (bruges til at sænke kolesterolniveauet i blodet),
- busulfan (bruges som behandling for at ødelægge den originale knoglemarv inden en transplantation),
- midazolam (bruges til at lindre angst og/eller søvnbesvær).

Supplerende undersøgelser kan være nødvendige for at kontrollere blodniveauet af nogle af disse lægemidler.

Ældre (65 år og derover)

EXJADE kan anvendes af folk i alderen 65 år og derover med samme dosis som for andre voksne. Ældre patienter kan opleve flere bivirkninger (specielt diarré) end yngre patienter. De skal følges tæt af deres læge for at opdage bivirkninger, der kan kræve dosisjusteringer.

Børn og unge

EXJADE kan anvendes til børn og unge i alderen 2 år og derover, der får regelmæssige blodtransfusioner, samt hos børn og unge i alderen 10 år og derover, der ikke får regelmæssige blodtransfusioner. Efterhånden som patienten vokser, vil lægen justere dosis.

EXJADE anbefales ikke til børn under 2 år.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

EXJADE frarådes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt.

Hvis du i øjeblikket tager et hormonelt præventionsmiddel (fx p-piller eller præventionsplastre) for at forebygge graviditet, bør du bruge en supplerende eller anden type prævention (fx kondom), da EXJADE kan nedsætte virkningen af hormonelle præventionsmidler.

Amning frarådes under behandling med EXJADE.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du føler dig svimmel, efter at du har taget EXJADE, må du ikke køre bil eller betjene værktøj eller maskiner før du har det godt igen.

EXJADE indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. brev, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage EXJADE

Behandling med EXJADE vil blive overvåget af en læge, der har erfaring med behandling af jernphobning forårsaget af blodtransfusioner.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget EXJADE skal du tage

Dosis af EXJADE filmovertrukne tabletter afhænger for alle patienter af kropsvægten. Din læge vil beregne den dosis, der passer til dig, og fortælle dig hvor mange breve, du skal tage hver dag.

- Den sædvanlige dosis af EXJADE granulat ved start af behandling for patienter, der får regelmæssige blodtransfusioner er 14 mg pr. kg kropsvægt. Det kan være, at lægen – afhængigt af dit behov – anbefaler en højere eller lavere startdosis.
- Den sædvanlige daglige dosis af EXJADE granulat ved start af behandlingen for patienter, der ikke får regelmæssige blodtransfusioner, er 7 mg pr. kg kropsvægt.
- Alt efter hvordan du reagerer på behandlingen, kan din læge senere justere din behandling til højere eller lavere doser.
- Den maksimale anbefalede daglige dosis af EXJADE granulat er:
 - 28 mg pr. kg kropsvægt for patienter, der får regelmæssige blodtransfusioner,
 - 14 mg pr. kg kropsvægt for voksne patienter, der ikke får regelmæssige blodtransfusioner,
 - 7 mg pr. kg kropsvægt for børn og teenagere, der ikke får regelmæssige blodtransfusioner.

I nogle lande kan deferasirox også være tilgængelig som dispergible tabletter lavet af nogle andre firmaer. Hvis du skifter fra sådanne dispergible tabletter til EXJADE granulat, vil din dosis ændre sig. Din læge vil beregne den dosis, du har brug for, og vil fortælle dig hvor mange breve med granulat du skal tage hver dag.

Hvornår skal du tage EXJADE

- Tag EXJADE én gang daglig, hver dag, på cirka samme tidspunkt.
- Tag EXJADE granulat enten med eller uden et let måltid.

Tag EXJADE på samme tidspunkt hver dag. Det vil også gøre det lettere for dig at huske, hvornår du skal tage din medicin.

EXJADE granulat bør indtages ved at drysse hele dosis over blød mad, som fx yoghurt eller æblemos. Maden skal indtages med det samme og skal spises op. Opbevar ikke maden til senere brug.

Hvor længe skal du tage EXJADE

Fortsæt med at tage EXJADE hver dag så længe lægen beder dig om det. Dette er en længerevarende behandling, der muligvis kan vare måneder eller år. Din læge vil regelmæssigt holde øje med din tilstand for at kontrollere, at behandlingen har den ønskede effekt (se også pkt. 2: ”Kontrol af din EXJADE-behandling”).

Hvis du har spørgsmål om, hvor lang tid du skal tage EXJADE, så tal med din læge.

Hvis du har taget for meget EXJADE

Hvis du har taget for meget EXJADE, eller hvis nogen ved et uheld kommer til at tage dit granulat, så kontakt med det samme din læge eller skadestuen. Vis lægen pakningen med granulat. Akut medicinsk behandling kan være nødvendig. Du kan opleve bivirkninger såsom mavesmerter, diarré, kvalme og opkast og nyre eller lever problemer, som kan være alvorlige.

Hvis du har glemt at tage EXJADE

Hvis du glemmer en dosis, så tag den så snart du husker det den samme dag. Tag din næste dosis som planlagt. Du må ikke tage en dobbeltdosis den næste dag som erstatning for det glemte granulat.

Hvis du holder op med at tage EXJADE

Hold ikke op med at tage EXJADE, medmindre din læge giver dig besked på det. Hvis du stopper med at tage EXJADE, vil det overskydende jern ikke længere blive fjernet fra din krop (se også ovenstående pkt.: ”Hvor længe skal du tage EXJADE”).

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste af bivirkningerne er milde til moderate og vil almindeligvis forsvinde efter et par dage til et par ugers behandling.

Visse bivirkninger kan være alvorlige og kræve omgående lægehjælp

Disse bivirkninger er ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter) eller sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 patienter).

- Hvis du får alvorligt udslæt, besvær med at trække vejret og svimmelhed eller hævelse af hovedsageligt ansigtet og halsen (tegn på alvorlig allergisk reaktion)
- Hvis du oplever en kombination af nogle af følgende symptomer: udslæt, rød hud, blistre på læberne, øjne eller i munden, hudafskalninger, høj feber, influenzalignende symptomer, forstørrede lymfekirtler (tegn på alvorlige hudreaktioner)
- Hvis du oplever en kraftig nedsættelse af din urinproduktion (tegn på nyreproblemer)
- Hvis du oplever en kombination af døsighed, smerter i den øvre højre del af maven, gulfarvning af din hud eller øjne og mørk urin (tegn på leverproblemer)
- Hvis du oplever problemer med at tænke klart, huske information eller løse opgaver, er mindre opmærksom eller bevidst eller er meget træt og har lavt energiniveau (tegn på et højt niveau af ammoniak i dit blod, hvilket kan være forbundet med nyre- eller leversygdomme og kan medføre ændring i hjernefunktionen)
- Hvis du kaster blod op/eller har sort afføring
- Hvis du ofte oplever mavesmerter, specielt efter spisning eller indtag af EXJADE
- Hvis du ofte oplever halsbrand
- Hvis du oplever delvist tab af dit syn
- Hvis du oplever voldsomme mavesmerter (pancreatitis)

Stop med at tage dette lægemiddel og fortæl det til lægen med det samme.

Visse bivirkninger kan blive alvorlige.

Disse bivirkninger er ikke almindelige.

- Hvis du får utydeligt eller sløret syn,
- Hvis du får nedsat hørelse,

så fortæl det til lægen hurtigst muligt.

Andre bivirkninger

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 patienter)

- Forstyrrelse i nyrefunktionstests.

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter)

- Mave-tarm-lidelser, såsom kvalme, opkastning, diarré, smerter i mave/underliv, oppustethed, forstoppelse, fordøjelsesbesvær
- Udslæt
- Hovedpine
- Afvigelse i analyser for leverfunktionen
- Kløe
- Afvigelse i urinalyser (protein i urinen)

Hvis nogen af disse bivirkninger påvirker dig alvorligt, så fortæl det til din læge.

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter)

- Svimmelhed
- Feber
- Ondt i halsen
- Hævelse af arme eller ben
- Ændringer i farven på huden
- Angst
- Søvnforstyrrelser
- Træthed

Hvis nogle af disse bivirkninger påvirker dig alvorligt, så fortæl det til din læge.

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Et fald i antallet af celler, der er involveret i blodets evne til at størkne (trombocytopeni), i antallet af røde blodlegemer (forværrer anæmi), i antallet af hvide blodlegemer (neutropeni) eller i antallet af alle slags blodlegemer (pancytopeni)
- Hårtab
- Nyresten
- Nedsat vandladning
- Flænge i mave eller tarmvæg, som kan være smertefuldt og give kvalme
- Voldsomme mavesmerter (pancreatitis)
- Unormalt niveau af syre i blodet

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen [via det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på brevet og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Brug ikke pakninger, der er beskadiget eller viser tegn på at være i stykker eller at have været åbnet.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

EXJADE indeholder

Aktivt stof: Deferasirox.

- Hvert brev med EXJADE 90 mg granulat indeholder 90 mg deferasirox.
- Hvert brev med EXJADE 180 mg granulat indeholder 180 mg deferasirox.
- Hvert brev med EXJADE 360 mg granulat indeholder 360 mg deferasirox.

Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, crospovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica og poloxamer.

Udseende og pakningsstørrelser

EXJADE granulat er et hvidt til næsten hvidt granulat i breve.

Hver pakning indeholder 30 breve.

Ikke alle styrker er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

Fremstiller

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Spanien

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://laegemiddelstyrelsen.dk>