

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

EXJADE 90 mg filmomhulde tabletten  
EXJADE 180 mg filmomhulde tabletten  
EXJADE 360 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### EXJADE 90 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 90 mg deferasirox.

### EXJADE 180 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 180 mg deferasirox.

### EXJADE 360 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 360 mg deferasirox.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet

### EXJADE 90 mg filmomhulde tabletten

Lichtblauwe, ovale, biconvexe filmomhulde tablet met schuine randen en inscripties (NVR op de ene en 90 op de andere zijde). Tabletafmetingen zijn ongeveer 10,7 mm x 4,2 mm.

### EXJADE 180 mg filmomhulde tabletten

Middenblauwe, ovale, biconvexe filmomhulde tablet met schuine randen en inscripties (NVR op de ene en 180 op de andere zijde). Tabletafmetingen zijn ongeveer 14 mm x 5,5 mm.

### EXJADE 360 mg filmomhulde tabletten

Donkerblauwe, ovale, biconvexe filmomhulde tablet met schuine randen en inscripties (NVR op de ene en 360 op de andere zijde). Tabletafmetingen zijn ongeveer 17 mm x 6,7 mm.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

EXJADE is geïndiceerd voor de behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies ( $\geq 7$  ml/kg/maand rode bloedcellen) bij patiënten van 6 jaar en ouder met bètathalassemie major.

EXJADE is ook geïndiceerd voor de behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van bloedtransfusies wanneer deferoxamine behandeling gecontra-indiceerd of inadequaat is in de volgende patiëntengroepen:

- pediatrische patiënten met bètathalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies ( $\geq 7$  ml/kg/maand rode bloedcellen) in de leeftijd van 2 tot 5 jaar,
- volwassen en pediatrische patiënten met bètathalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van occasionele bloedtransfusies ( $< 7$  ml/kg/maand rode bloedcellen) in de leeftijd van 2 jaar en ouder,
- volwassen en pediatrische patiënten met andere anemieën in de leeftijd van 2 jaar en ouder.

EXJADE is ook geïndiceerd voor de behandeling van chronische ijzerstapeling waarbij chelatietherapie noodzakelijk is en wanneer deferoxaminebehandeling gecontra-indiceerd of inadequaat is bij patiënten in de leeftijd van 10 jaar en ouder met niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met EXJADE dient te worden gestart en onderhouden door artsen die ervaring hebben met de behandeling van chronische ijzerstapeling.

#### Dosering

##### Transfusiegerelateerde ijzerstapeling

Aangeraden wordt om de behandeling met EXJADE te starten na transfusie van ongeveer 20 eenheden (ongeveer 100 ml/kg) rode bloedcellen (RBC) of wanneer er bewijs is uit klinische monitoring dat er sprake is van chronische ijzerstapeling (bijv. serumferritine  $> 1.000$   $\mu\text{g/l}$ ). Doses (in mg/kg) moeten worden berekend en afgerond naar de dichtstbijzijnde gehele tabletgrootte.

Het doel van ijzerchelatietherapie is de hoeveelheid ijzer toegediend via transfusies te verwijderen en zo nodig de bestaande ijzerbelasting te verminderen.

Voorzichtigheid is geboden tijdens chelatietherapie om het risico op overchelatie bij alle patiënten te minimaliseren (zie rubriek 4.4).

In de EU zijn geneesmiddelen die deferasirox bevatten beschikbaar als filmomhulde tablet en als dispergeerbare tablet, gecommmercialiseerd onder verschillende merknamen als generieke alternatieven voor EXJADE. Vanwege verschillende farmacokinetische profielen, is een 30% lagere dosis van EXJADE filmomhulde tabletten nodig in vergelijking met de aanbevolen dosis van EXJADE dispergeerbare tabletten (zie rubriek 5.1).

Tabel 1 Aanbevolen doseringen voor transfusiegerelateerde ijzerstapeling

	<b>Filmomhulde tabletten</b>	<b>Transfusies</b>	<b>Serum-ferritine</b>
<b>Startdosering</b>	<b>14 mg/kg/dag</b>	Na 20 eenheden (ongeveer 100 ml/kg) RBC	of >1.000 µg/l
<b>Alternatieve start-doseringen</b>	21 mg/kg/dag	>14 ml/kg/maand RBC (bij benadering >4 eenheden/maand voor een volwassene)	
	7 mg/kg/dag	<7 ml/kg/maand RBC (bij benadering <2 eenheden/maand voor een volwassene)	
Voor patiënten die goed reageren op deferoxamine	Een derde van deferoxaminedosis		
<b>Controle</b>			<b>Maandelijks</b>
<b>Beoogd bereik</b>			<b>500-1.000 µg/l</b>
<b>Aanpassings-stappen</b> (iedere 3-6 maanden)	<b>Verhoging</b> 3,5 - 7 mg/kg/dag Tot 28 mg/kg/dag		>2.500 µg/l
	<b>Verlaging</b> 3,5 - 7 mg/kg/dag Bij patiënten behandeld met doseringen >21 mg/kg/dag - Wanneer doel bereikt is		≤2.500 µg/l  500-1.000 µg/l
<b>Maximale dosering</b>	<b>28 mg/kg/dag</b>		
<b>Overweeg onderbreking</b>			<b>&lt;500 µg/l</b>

#### *Startdosering*

De aanbevolen startdosering van EXJADE filmomhulde tabletten is 14 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

Een startdosering van EXJADE filmomhulde tabletten van 21 mg/kg per dag kan worden overwogen bij patiënten bij wie een reductie van een toegenomen ijzerniveau in het lichaam noodzakelijk is en die tevens meer dan 14 ml/kg/maand rode bloedcellen (ongeveer >4 eenheden/maand voor een volwassene) krijgen.

Een startdosering van EXJADE filmomhulde tabletten van 7 mg/kg per dag kan worden overwogen bij patiënten bij wie geen reductie van een toegenomen ijzerniveau in het lichaam noodzakelijk is en die tevens minder dan 7 ml/kg/maand rode bloedcellen (ongeveer <2 eenheden/maand voor een volwassene) krijgen. De respons van de patiënt moet worden gecontroleerd en een dosisverhoging moet worden overwogen als onvoldoende werkzaamheid wordt bereikt (zie rubriek 5.1).

Voor patiënten die al goed worden behandeld met deferoxamine, kan een startdosering van EXJADE filmomhulde tabletten die getalsmatig een derde bedraagt van de dosis deferoxamine, worden overwogen (bijv. een patiënt die 40 mg/kg/dag deferoxamine gedurende 5 dagen per week (of equivalent) krijgt, kan worden omgezet naar een startdosis van 14 mg/kg/dag EXJADE filmomhulde tabletten). Wanneer dit resulteert in een dosis van minder dan 14 mg/kg lichaamsgewicht per dag, moet de respons van de patiënt worden gecontroleerd en moet een dosisverhoging worden overwogen als onvoldoende werkzaamheid wordt bereikt (zie rubriek 5.1).

#### *Dosisaanpassing*

Aangeraden wordt om serumferritine elke maand te controleren en de dosis van EXJADE filmomhulde tabletten indien nodig elke 3 tot 6 maanden aan te passen op basis van de ontwikkeling van de waarde van het serumferritine. Dosisaanpassingen kunnen worden gedaan in stappen van 3,5 tot 7 mg/kg en kunnen worden aangepast aan de respons van de individuele patiënt en het therapeutisch doel (onderhoud of reductie van ijzerbelasting). Bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn bij een dosis van 21 mg/kg (bijv. serumferritinewaarden die voortdurend boven 2.500 µg/l zijn en geen dalende tendens laten zien in de tijd), zouden doses tot 28 mg/kg overwogen kunnen worden. De beschikbaarheid van data over langdurige werkzaamheid en veiligheid uit klinische studies die uitgevoerd zijn met EXJADE dispergeerbare tabletten gebruikt bij doses hoger dan 30 mg/kg is momenteel beperkt (264 patiënten zijn gemiddeld 1 jaar gevolgd na dosisverhoging). Wanneer alleen een zeer zwakke controle van hemosiderose is bereikt bij doses tot 21 mg/kg (dosering van filmomhulde tablet is equivalent aan dosering van 30 mg/kg van dispergeerbare tabletten), geeft een verdere verhoging (tot een maximum van 28 mg/kg) mogelijk geen toereikende controle en zouden alternatieve behandelingsmogelijkheden overwogen kunnen worden. Wanneer onvoldoende controle wordt bereikt met doses hoger dan 21 mg/kg dient behandeling met deze doses niet te worden voortgezet en zouden alternatieve behandelingsmogelijkheden, indien mogelijk, overwogen moeten worden. Doses hoger dan 28 mg/kg worden niet aanbevolen omdat er slechts beperkte ervaring is met doses hoger dan deze dosis (zie rubriek 5.1).

Bij patiënten behandeld met doses hoger dan 21 mg/kg dienen dosisverlagingen in stappen van 3,5 tot 7 mg/kg te worden overwogen wanneer controle bereikt is (bijv. serumferritinewaarden die voortdurend  $\leq 2.500$  µg/l zijn en een dalende tendens laten zien in de tijd). Bij patiënten van wie de serumferritinewaarde het doel heeft bereikt (gewoonlijk tussen 500 en 1.000 µg/l), dienen dosisverlagingen in stappen van 3,5 tot 7 mg te worden overwogen om serumferritinewaarden binnen het beoogde gebied te houden en om het risico op overchelatie te minimaliseren. Als het serumferritine consequent lager is dan 500 µg/l, dient een onderbreking van de behandeling te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

#### *Niet-transfusie-afhankelijke thalassemiesyndromen*

Chelatietherapie dient alleen te worden gestart wanneer er aanwijzingen zijn voor ijzerstapeling (ijzerconcentratie in de lever [LIC]  $\geq 5$  mg Fe/g droog gewicht [dw] of serumferritine voortdurend  $> 800$  µg/l). LIC is de voorkeursmethode voor het bepalen van ijzerstapeling en dient te worden gebruikt indien beschikbaar. Bij alle patiënten is voorzichtigheid geboden tijdens chelatietherapie om het risico op een te sterke chelatie te minimaliseren (zie rubriek 4.4).

In de EU zijn geneesmiddelen die deferasirox bevatten beschikbaar als filmomhulde tablet en als dispergeerbare tablet, gecommercialiseerd onder verschillende merknamen als generieke alternatieven voor EXJADE. Vanwege verschillende farmacokinetische profielen, is een 30% lagere dosis van EXJADE filmomhulde tabletten nodig in vergelijking met de aanbevolen dosis van EXJADE dispergeerbare tabletten (zie rubriek 5.1).

Tabel 2 Aanbevolen doseringen voor niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen

	Filmomhulde tabletten	IJzerconcentratie in de lever (LIC)*		Serumferritine
<b>Startdosering</b>	<b>7 mg/kg/dag</b>	$\geq 5$ mg Fe/g dw	of	$> 800$ $\mu$ g/l
<b>Controle</b>				<b>Maandelijks</b>
<b>Aanpassingsstappen</b> (iedere 3-6 maanden)	<b>Verhoging</b> 3,5 - 7 mg/kg/dag	$\geq 7$ mg Fe/g dw	of	$> 2.000$ $\mu$ g/l
	<b>Verlaging</b> 3,5 - 7 mg/kg/dag	$< 7$ mg Fe/g dw	of	$\leq 2.000$ $\mu$ g/l
<b>Maximale dosering</b>	<b>14 mg/kg/dag</b> Voor volwassen patiënten			
	<b>7 mg/kg/dag</b> Voor pediatrische patiënten			
	<b>7 mg/kg/dag</b> Voor zowel volwassen als pediatrische patiënten	niet vastgesteld	en	$\leq 2.000$ $\mu$ g/l
<b>Onderbreking</b>		$< 3$ mg Fe/g dw	of	$< 300$ $\mu$ g/l
<b>Herstarten</b>				<b>Niet aanbevolen</b>

\*LIC is de voorkeursmethode voor het bepalen van ijzerstapeling.

#### Startdosering

De aanbevolen startdosering van EXJADE filmomhulde tabletten bij patiënten met niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen is 7 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

#### Dosisaanpassing

Aanbevolen wordt om serumferritine elke maand te controleren om de respons van de patiënt op de behandeling te beoordelen en het risico op overchelatie te minimaliseren (zie rubriek 4.4). Na elke 3 tot 6 maanden behandeling dient een dosisverhoging in stappen van 3,5 tot 7 mg/kg te worden overwogen wanneer de patiënt een LIC heeft  $\geq 7$  mg Fe/g dw of wanneer het serumferritine voortdurend  $> 2000$   $\mu$ g/l is en geen afnemende tendens laat zien en de patiënt het geneesmiddel bovendien goed verdraagt. Doses van EXJADE filmomhulde tabletten hoger dan 14 mg/kg worden niet aanbevolen omdat er geen ervaring is met hogere doses dan deze bij patiënten met niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen.

Bij zowel pediatrische als volwassen patiënten bij wie de LIC niet is bepaald en het serumferritine  $\leq 2000$   $\mu$ g/l is, dient de dosis van EXJADE filmomhulde tabletten niet hoger te zijn dan 7 mg/kg.

Voor patiënten bij wie de dosis was verhoogd tot  $> 7$  mg/kg wordt een dosisverlaging tot 7 mg/kg of lager aanbevolen wanneer de LIC  $< 7$  mg Fe/g dw is of het serumferritine  $\leq 2000$   $\mu$ g/l is.

#### Staken van de behandeling

Op het moment dat er een geschikt ijzerniveau in het lichaam is bereikt (LIC  $< 3$  mg Fe/g dw of serumferritine  $< 300$   $\mu$ g/l) moet de behandeling worden gestopt. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het opnieuw behandelen van patiënten bij wie ijzerstapeling weer optreedt na een geschikt ijzerniveau in het lichaam te hebben bereikt. Daarom kan het opnieuw starten van de behandeling niet worden aanbevolen.

## Speciale patiëntgroepen

### *Ouderen (≥65 jaar)*

De dosisaanbevelingen voor ouderen zijn dezelfde als hierboven beschreven. In klinische studies ondervonden oudere patiënten een hogere frequentie van bijwerkingen (in het bijzonder diarree) dan jongere patiënten en zouden nauwlettend gecontroleerd dienen te worden op bijwerkingen die mogelijk een dosisaanpassing vereisen.

### *Pediatische patiënten*

Transfusiegerelateerde ijzerstapeling:

De dosisaanbevelingen voor kinderen van 2 tot 17 jaar met transfusiegerelateerde ijzerstapeling zijn dezelfde als voor volwassen patiënten (zie sectie 4.2). Het is aanbevolen om serumferritine iedere maand te monitoren om de respons van de patiënt op de behandeling te beoordelen en om het risico op overchelatie te minimaliseren (zie rubriek 4.4). Bij het berekenen van de dosering dient rekening te worden gehouden met gewichtsveranderingen bij kinderen met de tijd.

Bij kinderen van 2 tot 5 jaar oud met transfusiegerelateerde ijzerstapeling is de blootstelling lager dan bij volwassenen (zie rubriek 5.2). Deze leeftijdsgroep kan daarom een hogere dosis nodig hebben dan volwassenen. De startdosis dient echter dezelfde te zijn als bij volwassenen, gevolgd door individuele titratie.

Niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen:

Bij pediatische patiënten met niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen dient de dosis van EXJADE filmomhulde tabletten niet hoger te zijn dan 7 mg/kg. Bij deze patiënten is een meer nauwgezette controle van de LIC en serumferritine noodzakelijk om te sterke chelatie te voorkomen (zie rubriek 4.4). Naast maandelijkse bepalingen van serumferritine dient bij deze patiënten de LIC elke drie maanden te worden gecontroleerd wanneer het serumferritine  $\leq 800$   $\mu\text{g/l}$  is.

Kinderen vanaf de geboorte tot de leeftijd van 23 maanden:

De veiligheid en werkzaamheid van EXJADE bij kinderen vanaf de geboorte tot de leeftijd van 23 maanden zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### *Patiënten met nierfunctiestoornissen*

EXJADE is niet onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornissen en is gecontra-indiceerd bij patiënten met een geschatte creatinineklaring  $< 60$  ml/min (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

### *Patiënten met leverfunctiestoornissen*

EXJADE wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie C). Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie B) moet de dosering aanzienlijk worden gereduceerd gevolgd door een geleidelijke verhoging tot maximaal 50% van de aanbevolen dosering voor patiënten met een normale leverfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2) en EXJADE moet bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt. De leverfunctie dient bij alle patiënten vóór de behandeling, elke 2 weken gedurende de eerste maand en daarna elke maand te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

## Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De filmomhulde tabletten dienen in hun geheel met een beetje water te worden doorgeslikt. Voor patiënten die niet in staat zijn om tabletten in hun geheel door te slikken, kunnen filmomhulde tabletten worden verpulverd en worden toegediend door de volledige dosis op zacht voedsel, bijv. yoghurt of appelmoes (gepureerde appel) te strooien. De dosis moet onmiddellijk en volledig worden ingenomen en mag niet worden bewaard voor later gebruik.

Filmomhulde tabletten dienen eenmaal daags te worden ingenomen, bij voorkeur dagelijks op hetzelfde tijdstip, en mogen op een nuchtere maag of met een lichte maaltijd worden ingenomen (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Combinatie met andere ijzerchelatietherapieën aangezien de veiligheid van dergelijke combinaties niet is vastgesteld (zie rubriek 4.5).

Patiënten met geschatte creatinineklaring <60 ml/min.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Nierfunctie

Deferasirox is uitsluitend onderzocht bij patiënten met een uitgangswaarde van het serumcreatinine binnen de normaalwaarden die bij de leeftijd passen.

Tijdens klinische studies kwamen stijgingen in serumcreatinine van >33% bij  $\geq 2$  opeenvolgende gelegenheden, soms boven de bovengrens van de normaalwaarden, voor bij ongeveer 36% van de patiënten. Deze waren dosisafhankelijk. Bij ongeveer tweederde van de patiënten die stijging in serumcreatinine hadden, keerden de waarden terug onder het 33%-niveau zonder dosisaanpassing. Bij de resterende eenderde reageerde de stijging in serumcreatinine niet altijd op een dosisverlaging of een dosisonderbreking. In sommige gevallen werd alleen een stabilisatie van het serumcreatinine waargenomen na dosisverlaging. Gevallen van acuut nierfalen zijn gemeld na postmarketinggebruik van deferasirox (zie rubriek 4.8). In enkele postmarketinggevallen heeft verslechtering van de nierfunctie geleid tot nierfalen, waarvoor tijdelijke of blijvende dialyse nodig is.

De oorzaken van de stijgingen in serumcreatinine zijn niet opgehelderd. Speciale aandacht is vereist voor het controleren van het serumcreatinine bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die de nierfunctie onderdrukken, en bij patiënten die hoge doses deferasirox en/of weinig transfusies (<7 ml/kg/maand rode bloedcellen of <2 eenheden/maand voor een volwassene) krijgen. In klinische studies is geen verhoging van de renale bijwerkingen gevonden na dosisverhoging van EXJADE dispergeerbare tabletten tot doses boven 30 mg/kg, een verhoogd risico op renale bijwerkingen bij doses van EXJADE filmomhulde tabletten boven 21 mg/kg kan echter niet worden uitgesloten.

Aangeraden wordt om het serumcreatinine in tweevoud te bepalen alvorens de therapie te starten. **Serumcreatinine, creatinineklaring** (geschat met behulp van de Cockcroft-Gault- of MDRD-formule bij volwassenen en met behulp van de Schwartz-formule bij kinderen) en/of plasmacystatine C-spiegels **moeten voor de start van de behandeling, wekelijks in de eerste maand na start of wijziging van de therapie met EXJADE (waaronder wijziging van formulering), en hierna maandelijks worden gecontroleerd**. Patiënten met bestaande nieraandoeningen en patiënten die geneesmiddelen krijgen die de nierfunctie onderdrukken, lopen meer risico op complicaties. Er dient op gelet te worden dat voldoende hydratatie wordt gehandhaafd bij patiënten die diarree of braken ontwikkelen.

Er zijn postmarketingmeldingen van het optreden van metabole acidose tijdens de behandeling met deferasirox. De meerderheid van deze patiënten had nierfunctiestoornissen, renale tubulopathie (Fanconi-syndroom) of diarree, of aandoeningen waarbij een verstoring van het zuur-base-evenwicht een bekende complicatie is. Het zuur-base-evenwicht moet op klinische indicatie gecontroleerd worden in deze patiëntengroepen. Bij patiënten bij wie een metabole acidose ontstaat, dient te worden overwogen de behandeling met EXJADE te onderbreken.



Postmarketinggevallen van ernstige vormen van niertubulopathie (zoals Fanconi-syndroom) en nierfalen geassocieerd met veranderingen in het bewustzijn in de context van hyperammonemische encefalopathie, zijn gemeld bij patiënten die met deferasirox werden behandeld, voornamelijk bij kinderen. Bij patiënten die onverklaarbare veranderingen in de mentale status ontwikkelen tijdens EXJADE-therapie wordt aanbevolen om de ammoniakspiegels te meten, en om rekening te houden met de mogelijke ontwikkeling van hyperammonemische encefalopathie.

**Tabel 3** Doseringaanpassing en onderbreking van de behandeling bij monitoring van de nierfunctie

	<b>Serumcreatinine</b>		<b>Creatinineklaring</b>
<b>Vóór start behandeling</b>	Twee keer (2x)	en	Eén keer (1x)
<b>Gecontra-indiceerd</b>			<b>&lt;60 ml/min</b>
<b>Monitoring</b>			
- Eerste maand na start behandeling of doseringsaanpassing (waaronder wijziging van formulering)	Wekelijks	en	Wekelijks
- Hierna	Maandelijks	en	Maandelijks
<b>Verlaging van dagelijkse dosering met 7 mg/kg/dag</b> (filmomhulde tabletformulering), <i>indien de volgende renale parameters worden waargenomen bij twee opeenvolgende controles en deze niet kunnen worden toegeschreven aan andere oorzaken</i>			
Volwassen patiënten	>33% boven het gemiddelde van vóór de behandeling	en	Dalingen <LLN* (<90 ml/min)
Pediatrie patiënten	> bij de leeftijd passende ULN**	en/of	Dalingen <LLN* (<90 ml/min)
<b>Na dosisverlaging, onderbreek de behandeling als</b>			
Volwassen en pediatrie patiënten	Blijft >33% boven het gemiddelde van vóór de behandeling	en/of	Dalingen <LLN* (<90 ml/min)
*LLN: ondergrens van de normaalwaarde ( <i>lower limit of the normal range</i> )			
**ULN: bovengrens van de normaalwaarde ( <i>upper limit of the normal range</i> )			

Er kan opnieuw met de behandeling worden gestart afhankelijk van de individuele klinische omstandigheden.

Dosisverlaging of -onderbreking kan ook worden overwogen indien afwijkingen optreden in de niveaus van markers van de niertubulusfunctie en/of indien klinisch geïndiceerd:

- Proteinurie (test dient vóór de start van de behandeling te worden uitgevoerd en daarna maandelijks)
- Glycosurie bij niet-diabetici en lage serumspiegels van kalium, fosfaat, magnesium of uraat, fosfaturie, aminoacidurie (controleer zoals nodig).

Renale tubulopathie is voornamelijk gemeld bij kinderen en adolescenten met bètathalassemie die werden behandeld met EXJADE.

Patiënten moeten worden verwezen naar een nefroloog en verdere gespecialiseerde onderzoeken (bijvoorbeeld nierbiopsie) kunnen worden overwogen indien, ondanks dosisverlaging en onderbreking, het volgende optreedt:

- Serumcreatinine blijft significant verhoogd en
- Persisterende afwijking van een andere marker van de nierfunctie (bijvoorbeeld proteïnurie, Fanconi-syndroom).

#### Leverfunctie

Stijgingen in leverfunctietesten zijn waargenomen bij patiënten die worden behandeld met deferasirox. Postmarketinggevallen van leverfalen, waarvan sommigen met fatale afloop, zijn gemeld. Ernstige vormen, geassocieerd met veranderingen in het bewustzijn in de context van hyperammonemische encefalopathie, kunnen voorkomen bij patiënten die met deferasirox worden behandeld, vooral bij kinderen. Bij patiënten die onverklaarbare veranderingen in de mentale status ontwikkelen tijdens Exjade-therapie wordt aanbevolen om de ammoniakspiegels te meten, en om rekening te houden met de mogelijke ontwikkeling van hyperammonemische encefalopathie. Bij patiënten en vooral bij kinderen die bijwerkingen ervaren die gepaard gaan met volume-depletie (zoals door diarree of braken) door acute ziekte, moet erop gelet worden dat ze steeds voldoende gehydrateerd blijven. In de meeste meldingen van leverfalen betrof het patiënten met significante comorbiditeiten, waaronder al aanwezige chronische leveraandoeningen (met inbegrip van cirrose en hepatitis C) en multi-orgaanfalen. De rol van deferasirox als bijdragende of verergerende factor kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.8).

Het wordt aanbevolen om serumtransaminasen, bilirubine en alkalinefosfatase te controleren vóór de start van de behandeling, tweewekelijks gedurende de eerste maand en vervolgens maandelijks. Indien sprake is van een aanhoudende en progressieve stijging in serumtransaminasespiegels die niet toegeschreven kan worden aan andere oorzaken, dient EXJADE te worden onderbroken. Als eenmaal de oorzaak van de afwijkingen in de leverfunctietest is opgehelderd of als de leverwaarden zijn teruggekeerd naar normale waarden, kan voorzichtige herstart van de behandeling met een lagere dosering, gevolgd door geleidelijke dosisverhoging, worden overwogen.

EXJADE wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh classificatie C) (zie rubriek 5.2).

**Tabel 4 Samenvatting van de aanbevelingen voor monitoring van de veiligheid**

<b>Test</b>	<b>Frequentie</b>
Serumcreatinine	In tweevoud vóór start behandeling. Wekelijks tijdens de eerste maand van behandeling of na dosisaanpassing (waaronder wijziging van formulering). Hierna maandelijks.
Creatinineklaring en/of plasmacystatine C	Vóór start behandeling. Wekelijks tijdens de eerste maand van behandeling of na dosisaanpassing (waaronder wijziging van formulering). Hierna maandelijks.
Proteïnurie	Vóór start behandeling. Hierna maandelijks
Andere markers van de niertubulusfunctie (bijvoorbeeld glucosurie bij niet-diabetici en lage serumspiegels van kalium, fosfaat, magnesium of uraat, fosfaturie, aminoacidurie)	Indien nodig.
Serumtransaminasen, bilirubine, alkalinefosfatase	Vóór start behandeling. Iedere 2 weken gedurende de eerste maand van de behandeling. Hierna maandelijks.
Gehoor- en oogtesten	Vóór start behandeling. Hierna jaarlijks.
Lichaamsgewicht, lengte en seksuele ontwikkeling	Vóór start behandeling. Jaarlijks bij pediatrie patiënten.

Bij patiënten met een korte levensverwachting (bijv. myelodysplastische syndromen met een verhoogd risico), voornamelijk wanneer comorbiditeiten het risico op bijwerkingen kunnen verhogen, zijn de baten van EXJADE mogelijk beperkt en kunnen onderdoen voor de risico's. Dientengevolge wordt behandeling met EXJADE niet aanbevolen bij deze patiënten.

Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten vanwege een hogere frequentie van bijwerkingen (in het bijzonder diarree).

Gegevens van kinderen met niet-transfusie-afhankelijke thalassemie zijn zeer beperkt (zie rubriek 5.1). Als gevolg daarvan dient behandeling met EXJADE nauwkeurig gecontroleerd te worden bij pediatrie patiënten om bijwerkingen op te sporen en om de ijzerbelasting te volgen. Alvorens kinderen met ernstige ijzerstapeling met niet-transfusie-afhankelijke thalassemie te behandelen met EXJADE, dient de arts zich tevens bewust te zijn dat de gevolgen van langdurige blootstelling bij deze patiënten thans niet bekend zijn.

### Gastro-intestinale aandoeningen

Er is melding gemaakt van bovenste gastro-intestinale ulceraties en bloedingen bij patiënten, waaronder kinderen en adolescenten, die deferasirox kregen. Multipole ulceraties zijn waargenomen bij sommige patiënten (zie rubriek 4.8). Er zijn meldingen geweest van ulcera gecompliceerd door perforatie van het spijsverteringskanaal. Er zijn ook meldingen geweest van fatale gastro-intestinale bloedingen, in het bijzonder bij oudere patiënten met hematologische maligniteiten en/of een verlaagd aantal bloedplaatjes. Artsen en patiënten moeten alert blijven op tekenen en symptomen van gastro-intestinale ulceraties en bloedingen tijdens de behandeling met EXJADE. In geval van een gastro-intestinale ulceratie of bloeding moet de behandeling met EXJADE worden stopgezet en moet onmiddellijk bijkomend onderzoek en behandeling worden gestart. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die EXJADE innemen in combinatie met stoffen waarvan bekend is dat ze een ulcerogeen vermogen hebben, zoals NSAID's, corticosteroïden of orale bisfosfonaten, bij patiënten die anticoagulantia krijgen en bij patiënten met het aantal bloedplaatjes onder  $50.000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/l$ ) (zie rubriek 4.5).

### Huidaandoeningen

Huidrashes kunnen optreden tijdens behandeling met EXJADE. In de meeste gevallen verdwijnt de rash spontaan. Wanneer onderbreking van de behandeling nodig is, mag de behandeling opnieuw worden gestart nadat de rash is verdwenen, met een lagere dosering gevolgd door geleidelijke dosisverhoging. In ernstige gevallen kon deze herintroductie uitgevoerd worden in combinatie met een korte periode van toediening van een oraal steroïd. Ernstige cutane bijwerkingen, waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld. Indien een ernstige cutane bijwerking wordt vermoed, dient EXJADE onmiddellijk te worden gestopt zonder herstart van de behandeling. Patiënten moeten bij het voorschrijven geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en moeten nauwlettend gevolgd worden.

### Overgevoelighedsreacties

Gevallen van ernstige overgevoelighedsreacties (zoals anafylaxie en angioedeem) zijn gemeld bij patiënten die deferasirox kregen, waarbij de reactie in de meeste gevallen optrad binnen de eerste maand van de behandeling (zie rubriek 4.8). Als dergelijke reacties optreden, dient EXJADE te worden gestaakt en dient geschikte medische interventie te worden gestart. Deferasirox mag niet opnieuw worden gegeven aan patiënten die een overgevoelighedsreactie hebben gehad vanwege het risico op een anafylactische shock (zie rubriek 4.3).

### Gezichtsvermogen en gehoor

Gehoorstoornissen (verminderd horen) en visuele stoornissen (lenstroebelingen) zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Het uitvoeren van gehoor- en oogtesten (inclusief fundoscopie) voorafgaand aan de behandeling en daarna met regelmatige tussenpozen (elke 12 maanden) wordt aanbevolen. Indien stoornissen worden geconstateerd tijdens de behandeling, kan dosisverlaging of onderbreking worden overwogen.

### Bloedaandoeningen

Er zijn postmarketingmeldingen van leukopenie, trombocytopenie of pancytopenie (of verergering van deze cytopenieën) en verergering van anemie bij patiënten die werden behandeld met deferasirox. Het merendeel van deze patiënten hadden bestaande hematologische aandoeningen die vaak geassocieerd zijn met beenmergaandoeningen. Een bijdragende of verergerende rol kan echter niet worden uitgesloten. Onderbreking van de behandeling moet worden overwogen bij patiënten die onverklaarde cytopenie ontwikkelen.

### Overige aandachtspunten

Maandelijks controle van het serumferritine wordt aanbevolen om de respons van de patiënt op de behandeling te beoordelen en om overchelatie te voorkomen (zie rubriek 4.2). Dosisreductie of nauwlettende monitoring van nier- en leverfuncties en serumferritinewaarden worden aanbevolen tijdens perioden van behandeling met hoge doses en wanneer de serumferritinewaarden in de buurt komen van het beoogde gebied. Indien het serumferritine steeds lager is dan 500 µg/l (bij transfusiegerelateerde ijzerstapeling) of lager dan 300 µg/l (bij niet-transfusie-afhankelijke thalassemissyndromen), dient een onderbreking van de behandeling te worden overwogen.

De resultaten van de testen voor serumcreatinine, serumferritine en serumtransaminasen dienen te worden bijgehouden en regelmatig te worden beoordeeld op trends.

In twee klinische onderzoeken werden groei en seksuele ontwikkeling van kinderen die werden behandeld met deferasirox tot maximaal 5 jaar, niet beïnvloed (zie rubriek 4.8). Echter, als een algemene voorzorgsmaatregel bij de behandeling van kinderen met transfusiegebonden ijzerstapeling moeten lichaamsgewicht, lengte en seksuele ontwikkeling vóór de start van de behandeling en met regelmatige tussenpozen (elke 12 maanden) gecontroleerd worden.

Cardiale dysfunctie is een bekende complicatie van ernstige ijzerstapeling. De cardiale functie moet worden gecontroleerd bij patiënten met ernstige ijzerstapeling gedurende langetermijnbehandeling met EXJADE.

### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De veiligheid van deferasirox in combinatie met andere ijzerchelatoren is niet vastgesteld. Daarom mag het niet worden gecombineerd met andere ijzerchelatietherapieën (zie rubriek 4.3).

### Interactie met voedsel

De  $C_{max}$  van deferasirox filmomhulde tabletten was toegenomen (met 29%) wanneer het werd ingenomen met een vetrijke maaltijd. EXJADE filmomhulde tabletten kunnen op een nuchtere maag of met een lichte maaltijd worden ingenomen, bij voorkeur dagelijks op hetzelfde tijdstip (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

### Stoffen die systemische blootstelling aan EXJADE kunnen doen afnemen

Het deferasirox metabolisme is afhankelijk van UGT-enzymen. In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers resulteerde de gelijktijdige toediening van deferasirox (eenmalige dosis van 30 mg/kg, disperseerbare tabletformulering) en de krachtige UGT-inductor rifampicine (herhaalde dosis van 600 mg/dag) in een verlaging van de blootstelling aan deferasirox met 44% (90% BI: 37% - 51%). Derhalve kan het gelijktijdig gebruik van EXJADE met krachtige UGT-inductoren (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, ritonavir) resulteren in een verlaging van de werkzaamheid van EXJADE. Het serumferritine van de patiënt dient te worden gecontroleerd tijdens en na de combinatie; de dosering van EXJADE dient zo nodig aangepast te worden.

Colestyramine verlaagde significant de deferasirox blootstelling in een mechanistisch onderzoek ter bepaling van de mate van de enterohepatische kringloop (zie rubriek 5.2).

#### Interactie met midazolam en andere stoffen gemetaboliseerd door CYP3A4

In een onderzoek met gezonde vrijwilligers resulteerde gelijktijdige toediening van deferasirox dispergeerbare tabletten en midazolam (een CYP3A4 “probe” substraat) in een met 17% verlaagde midazolam blootstelling (90%-BI: 8% - 26%). In de klinische praktijk kan dit effect meer uitgesproken zijn. Als gevolg van een mogelijke afname van de doeltreffendheid, is daarom voorzichtigheid geboden wanneer deferasirox wordt gecombineerd met stoffen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (zoals ciclosporine, simvastatine, hormonale anticonceptiva, bepridil, ergotamine).

#### Interactie met repaglinide en andere stoffen gemetaboliseerd door CYP2C8

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers verhoogde de gelijktijdige toediening van deferasirox als een gematigde CYP2C8 remmer (30 mg/kg/dag, dispergeerbare tabletformulering) met repaglinide, een CYP2C8-substraat, toegediend als een eenmalige dosis van 0,5 mg, de AUC en  $C_{max}$  van repaglinide met respectievelijk 2,3-voud 90%-BI: [2,03-2,63]) en 1,6-voud (90%-BI: [1,42-1,84]). Aangezien de interactie niet is bepaald met doses hoger dan 0,5 mg voor repaglinide, moet het gelijktijdig gebruik van deferasirox met repaglinide worden vermeden. Als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, dienen zorgvuldige klinische controle en controle van glucosespiegels te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4). Een interactie tussen deferasirox en andere CYP2C8-substraten, zoals paclitaxel, kan niet worden uitgesloten.

#### Interactie met theofylline en andere stoffen gemetaboliseerd door CYP1A2

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers resulteerde de gelijktijdige toediening van deferasirox als een CYP1A2-remmer (herhaalde dosering van 30 mg/kg/dag, dispergeerbare tabletformulering) en het CYP1A2-substraat theofylline (eenmalige dosis van 120 mg) in een verhoging van de AUC van theofylline met 84% (90%-BI: 73% tot 95%). De  $C_{max}$  na een eenmalige dosis werd niet beïnvloed, maar bij chronische dosering wordt een verhoging van de  $C_{max}$  van theofylline verwacht. Daarom wordt het gelijktijdig gebruik van deferasirox met theofylline niet aanbevolen. Als deferasirox en theofylline gelijktijdig worden gebruikt, dienen controle van de theofyllineconcentratie en verlaging van de dosering van theofylline te worden overwogen. Een interactie tussen deferasirox en andere CYP1A2-substraten kan niet worden uitgesloten. Voor stoffen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP1A2 en die een smalle therapeutische index hebben (bijv. clozapine, tizanidine) gelden dezelfde aanbevelingen als voor theofylline.

#### Overige informatie

De gelijktijdige toediening van deferasirox en aluminiumbevattende antacida is niet formeel bestudeerd. Hoewel deferasirox een lagere affiniteit heeft voor aluminium dan voor ijzer, wordt niet aangeraden deferasirox tabletten in te nemen met aluminiumbevattende antacida.

De gelijktijdige toediening van deferasirox met stoffen waarvan bekend is dat ze een ulcerogeen vermogen hebben, zoals NSAID's (waaronder acetylsalicylzuur in hoge doseringen), corticosteroiden of orale bisfosfonaten, kunnen het risico op gastro-intestinale toxiciteit verhogen (zie rubriek 4.4). De gelijktijdige toediening van deferasirox met anticoagulantia kan ook het risico op gastro-intestinale bloedingen verhogen. Een nauwgezette klinische controle is vereist wanneer deferasirox wordt gecombineerd met deze stoffen.

De gelijktijdige toediening van deferasirox en busulfan resulteerde in een toename van de blootstelling aan busulfan (AUC), maar het mechanisme van de interactie blijft onduidelijk. Indien mogelijk moet een evaluatie van de farmacokinetiek (AUC, klaring) van een busulfan-testdosis worden uitgevoerd om dosisaanpassing mogelijk te maken.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn voor deferasirox geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Uit dieronderzoek is enige reproductietoxiciteit gebleken bij doses die toxisch zijn voor de moeder (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Als voorzorgsmaatregel wordt aanbevolen om EXJADE niet te gebruiken tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

EXJADE kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verminderen (zie rubriek 4.5). Bij het gebruik van EXJADE wordt vrouwen die zwanger kunnen worden aangeraden om een aanvullende of andere niet-hormonale anticonceptiemethode toe te passen.

#### Borstvoeding

In dieronderzoeken werd ontdekt dat deferasirox snel en uitgebreid in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn geen effecten op het nageslacht geconstateerd. Het is niet bekend of deferasirox wordt uitgescheiden in humane melk. Het geven van borstvoeding tijdens behandeling met EXJADE wordt afgeraden.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen fertiliteitsgegevens beschikbaar voor de mens. Bij dieren werden geen bijwerkingen op de mannelijke of vrouwelijke fertiliteit gevonden (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

EXJADE heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die de soms voorkomende bijwerking duizeligheid ervaren, moeten voorzichtigheid betrachten bij het rijden en bij het bedienen van machines (zie rubriek 4.8).

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tot de meest frequente reacties die zijn gemeld tijdens chronische behandeling in klinische studies uitgevoerd met dispergeerbare tabletten van deferasirox bij volwassen patiënten en kinderen behoren gastroïntestinale bijwerkingen (voornamelijk misselijkheid, braken, diarree of buikpijn) en huidrash. Diarree is vaker gemeld bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 5 jaar en bij ouderen. Deze reacties zijn dosisafhankelijk, meestal mild tot matig en in het algemeen van voorbijgaande aard. Ze verdwijnen meestal zelfs als de behandeling wordt voortgezet.

Tijdens klinische studies kwamen dosisafhankelijke stijgingen in serumcreatinine voor bij ongeveer 36% van de patiënten, hoewel de meeste stijgingen binnen het normale bereik bleven. Dalingen van de gemiddelde creatinineklaring zijn waargenomen bij zowel pediatrie als volwassen patiënten met beta-thalassemie en ijzerstapeling tijdens het eerste jaar van de behandeling, maar er zijn aanwijzingen dat deze niet verder dalen in de daaropvolgende jaren van de behandeling. Verhogingen van levertransaminasen zijn gemeld. Regelmatige controles op de veiligheid voor nier- en leverparameters worden aanbevolen. Auditieve (verminderd horen) en visuele (lenstroebelingen) stoornissen zijn zeldzaam, en jaarlijkse controles worden ook aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Ernstige cutane bijwerkingen, waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn gemeld bij gebruik van EXJADE (zie rubriek 4.4).

#### Tabellarische lijst met bijwerkingen

Bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt volgens de volgende afspraak: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 5

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Niet bekend:	Pancytopenie <sup>1</sup> , trombocytopenie <sup>1</sup> , verergering anemie <sup>1</sup> , neutropenie <sup>1</sup>
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Niet bekend:	Overgevoelighedsreacties (met inbegrip van anafylactische reacties en angio-oedeem) <sup>1</sup>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Niet bekend:	Metabole acidose <sup>1</sup>
<b>Psychische stoornissen</b>	
Soms:	Angst, slaapstoornissen
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Duizeligheid
<b>Oogaandoeningen</b>	
Soms:	Cataract, maculopathie
Zelden:	Opticus neuritis
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Soms:	Doofheid
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Soms:	Laryngeale pijn
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Diarree, obstipatie, braken, misselijkheid, buikpijn, zwelling van de buik, dyspepsie
Soms:	Gastro-intestinale bloedingen, maagzweer (waaronder multipale ulceraties), duodenumzweer, gastritis
Zelden:	Oesofagitis
Niet bekend:	Maagdarmperforatie <sup>1</sup> , acute pancreatitis <sup>1</sup>
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Vaak:	Transaminasestijgingen
Soms:	Hepatitis, cholelithiasis
Niet bekend:	Leverfalen <sup>1,2</sup>
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak:	Rash, pruritus
Soms:	Pigmentatiestoornissen
Zelden:	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Niet bekend:	Stevens-Johnson-syndroom <sup>1</sup> , overgevoelighedsvasculitis <sup>1</sup> , urticaria <sup>1</sup> , erythema multiforme <sup>1</sup> , alopecia <sup>1</sup> , toxische epidermale necrolyse (TEN) <sup>1</sup>
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Bloedcreatininestijgingen
Vaak:	Proteïnurie
Soms:	Renale tubulaire stoornis <sup>2</sup> (verworven Fanconi-syndroom), glycosurie
Niet bekend:	Acuut nierfalen <sup>1,2</sup> , tubulo-interstitiële nefritis <sup>1</sup> , nefrolithiasis <sup>1</sup> , tubulaire niernecrose <sup>1</sup>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Soms:	Koorts, oedeem, moeheid

<sup>1</sup> Bijwerkingen zijn gemeld tijdens postmarketingervaringen. Deze zijn afgeleid van spontane meldingen waarvoor het niet altijd mogelijk is om de frequentie of een causaal verband met de blootstelling aan het geneesmiddel op betrouwbare wijze te bepalen.

<sup>2</sup> Ernstige vormen geassocieerd met veranderingen in het bewustzijn in de context van hyperammonemische encefalopathie zijn gemeld.



### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Galstenen en gerelateerde galwegaandoeningen werden gemeld bij ongeveer 2% van de patiënten. Stijgingen van levertransaminasen werden gemeld als bijwerking bij 2% van de patiënten. Transaminasestijgingen hoger dan 10 keer de bovengrens van de normaalwaarden, hetgeen suggestief is voor hepatitis, kwamen soms voor (0,3%). Tijdens postmarketingervaringen werd leverfalen, soms met fatale afloop, gemeld met deferasirox (zie rubriek 4.4). Er zijn postmarketingmeldingen geweest van het optreden van metabole acidose. De meerderheid van deze patiënten had nierfunctiestoornissen, renale tubulopathie (Fanconi-syndroom) of diarree, of aandoeningen waarbij een verstoring van het zuur-base-evenwicht een bekende complicatie is (zie rubriek 4.4). Gevallen van ernstige acute pancreatitis werden waargenomen zonder gedocumenteerde onderliggende galziekten. Zoals met andere ijzerchelatietherapieën werden soms hoge frequentie gehoorverlies en lenstroebelingen (immatuur cataract) gemeld bij patiënten die werden behandeld met deferasirox (zie rubriek 4.4).

### Creatinineklaring in transfusiegerelateerde ijzerstapeling

In een retrospectieve meta-analyse van 2.102 volwassen en pediatrie patiënten met bètathalassemie en transfusiegerelateerde ijzerstapeling behandeld met dispergeerbare tabletten van deferasirox in twee gerandomiseerde en vier open-label studies met een duur tot 5 jaar, werd een gemiddelde daling van de creatinineklaring van 13,2% bij volwassen patiënten (95%-BI: -14,4% tot -12,1%; n=935) en van 9,9% (95%-BI: -11,1% tot -8,6%; n=1.142) bij pediatrie patiënten waargenomen tijdens het eerste jaar van de behandeling. In 250 patiënten, die tot 5 jaar werden opgevolgd, werd geen verdere daling van het gemiddelde niveau van creatinineklaring waargenomen.

### Klinische studie bij patiënten met niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen

In een 1-jarige studie bij patiënten met niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen en ijzerstapeling (dispergeerbare tabletten met een dosis van 10 mg/kg/dag) waren diarree (9,1%), huiduitslag (9,1%) en misselijkheid (7,3%) de meest gemelde bijwerkingen gerelateerd aan de studiemedicatie. Afwijkende waarden voor serumcreatinine en creatinineklaring werden gemeld bij respectievelijk 5,5% en 1,8% van de patiënten. Stijgingen van levertransaminasen hoger dan 2 keer de uitgangswaarde en 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde werden gemeld bij 1,8% van de patiënten.

### Pediatrie patiënten

In twee klinische onderzoeken werden groei en seksuele ontwikkeling van kinderen die werden behandeld met deferasirox tot maximaal 5 jaar niet beïnvloed (zie rubriek 4.4).

Diarree is vaker gemeld bij pediatrie patiënten in de leeftijd van 2 tot 5 jaar dan bij oudere patiënten.

Renale tubulopathie werd voornamelijk gemeld bij kinderen en adolescenten met bètathalassemie behandeld met deferasirox. In postmarketingrapporten deed een groot deel van de gevallen van metabole acidose zich voor bij kinderen in het kader van het Fanconi-syndroom.

Acute pancreatitis is gemeld, vooral bij kinderen en adolescenten.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Vroege symptomen van een acute overdosis zijn spijsverteringseffecten zoals buikpijn, diarree, misselijkheid en braken. Lever- en nieraandoeningen zijn gemeld, waaronder gevallen van verhoogde leverenzym- en creatinewaarden met herstel na onderbreken van de behandeling. Een foutief toegediende enkele dosis van 90 mg/kg leidde tot het Fanconi-syndroom dat na de behandeling was verdwenen.

Er is geen specifiek tegengif voor deferasirox. Standaardprocedures voor de behandeling van overdosering kunnen aangewezen zijn, net als symptomatische behandelingen, indien medisch aangewezen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ijzerchelaatvormende middelen, ATC-code: V03AC03

#### Werkingsmechanisme

Deferasirox is een oraal actieve chelator die zeer selectief is voor ijzer (III). Het is een tridentaat ligand dat ijzer bindt met hoge affiniteit in een 2:1 ratio. Deferasirox bevordert excretie van ijzer, voornamelijk in de faeces. Deferasirox heeft een lage affiniteit voor zink en koper, en veroorzaakt geen constante lage serumspiegels van deze metalen.

#### Farmacodynamische effecten

In een metabolische ijzerbalans studie bij volwassen thalassemiepatiënten met ijzerstapeling induceerde deferasirox in dagelijkse doses van 10, 20 en 40 mg/kg (dispergeerbare tabletformulering) een gemiddelde netto-excretie van respectievelijk 0,119, 0,329 en 0,445 mg Fe/kg lichaamsgewicht per dag.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Onderzoeken naar klinische werkzaamheid zijn uitgevoerd met EXJADE dispergeerbare tabletten (hieronder aangegeven als 'deferasirox'). Vergeleken met de deferasirox dispergeerbare tabletformulering, is de dosering van deferasirox filmomhulde tabletten 30% lager, afgerond naar de dichtstbijzijnde gehele tablet (zie rubriek 5.2).

Deferasirox is onderzocht bij 411 volwassenen (16 jaar en ouder) en 292 kinderen (2 tot 16 jaar) met chronische ijzerstapeling ten gevolge van bloedtransfusies. Er waren 52 kinderen in de leeftijd van 2 tot 5 jaar. De onderliggende aandoeningen die transfusies vereisten, waren bètathalassemie, sikkelcelziekte en andere erfelijke en verworven anemieën (myelodysplastische syndromen [MDS], Diamond-Blackfan-syndroom, aplastische anemie en andere zeer zeldzame anemieën).

Dagelijkse behandeling met de deferasirox dispergeerbare tabletformulering bij doses van 20 en 30 mg/kg gedurende een jaar bij volwassenen en kinderen met bètathalassemie die vaak transfusies ondergingen leidde tot reducties in indicatoren van totaal lichaamijzer; de ijzerconcentratie in de lever was verlaagd met respectievelijk ongeveer gemiddeld -0,4 en -8,9 mg Fe/g lever (biopsie droog gewicht (dw)), en het serumferritine was verlaagd met respectievelijk ongeveer gemiddeld -36 en -926 µg/l. Bij dezelfde doseringen bedroegen de ratio's in ijzerexcretie: ijzerinname respectievelijk 1,02 (duidend op netto-ijzerbalans) en 1,67 (duidend op netto- ijzerverwijdering). Deferasirox induceerde vergelijkbare responsen bij patiënten met ijzerstapeling met andere anemieën. Dagelijkse doseringen van 10 mg/kg (dispergeerbare tabletformulering) gedurende een jaar konden de hoeveelheid ijzer in de lever en serumferritinespiegels handhaven en een netto-ijzerbalans induceren bij patiënten die niet frequent transfusies of wisseltransfusies kregen. Het serumferritine beoordeeld via maandelijks controle, weerspiegelde veranderingen in ijzerconcentraties in de lever hetgeen erop wijst dat trends in serumferritine kunnen worden gebruikt om de respons op de behandeling te controleren. Beperkte klinische gegevens met MRI (29 patiënten met normale hartfunctie aan het begin) wijzen erop dat behandeling met deferasirox 10-30 mg/kg/dag (dispergeerbare tabletformulering) gedurende 1 jaar ook ijzerspiegels in het hart kan verlagen (gemiddeld nam MRI T2\* toe van 18,3 tot 23,0 milliseconden).

De voornaamste analyse van de cruciale vergelijkende studie bij 586 patiënten die aan bètathalassemie leden en transfusiegebonden ijzerstapeling hadden, toonde geen “non-inferiority” van deferasirox dispergeerbare tabletten aan ten opzichte van deferoxamine in de analyse van de totale patiëntenpopulatie. Het blijkt uit een post-hoc analyse van deze studie dat in de subgroep van patiënten met ijzerconcentraties in de lever  $\geq 7$  mg Fe/g droog gewicht, behandeld met deferasirox dispergeerbare tabletten (20 en 30 mg/kg) of deferoxamine (35 tot  $\geq 50$  mg/kg), de “non-inferiority”-criteria werden bereikt. Echter, bij patiënten met ijzerconcentraties in de lever  $< 7$  mg Fe/g droog gewicht, behandeld met deferasirox dispergeerbare tabletten (5 en 10 mg/kg) of deferoxamine (20 tot 35 mg/kg), werd “non-inferiority” niet vastgesteld als gevolg van wanverhouding in de dosering van de twee chelatoren. Deze wanverhouding trad op omdat het patiënten op deferoxamine was toegestaan om op hun dosis vóór de studie te blijven, zelfs als deze hoger was dan de in het protocol gespecificeerde dosis. 56 patiënten onder de leeftijd van 6 jaar namen deel aan deze cruciale studie, 28 van hen kregen deferasirox dispergeerbare tabletten.

Uit preklinische en klinische onderzoeken bleek dat deferasirox, als dispergeerbare tabletten, net zo actief kon zijn als deferoxamine wanneer het gebruikt werd in een dosisverhouding van 2:1 (d.w.z. een dosis van deferasirox dispergeerbare tabletten die getalsmatig de helft was van de deferoxamine dosis). Voor deferasirox filmomhulde tabletten kan een dosisverhouding van 3:1 worden aangehouden (d.w.z. een dosis van deferasirox filmomhulde tabletten die getalsmatig een derde is van de deferoxaminedosis). Deze dosisaanbeveling was echter niet van te voren beoordeeld in de klinische studies.

Bij patiënten met ijzerconcentraties in de lever  $\geq 7$  mg Fe/g droog gewicht met verschillende zeldzame anemieën of sikkcelziekte, gaven doses van deferasirox dispergeerbare tabletten tot maximaal 20 en 30 mg/kg bovendien een afname in ijzerconcentratie in de lever en serumferritine die vergelijkbaar was met die verkregen bij patiënten met bètathalassemie.

Een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie werd uitgevoerd bij 225 patiënten met MDS (laag/int-1 risico) en transfusionele ijzerstapeling. De resultaten van deze studie suggereren dat er een positieve impact van deferasirox is op de event-vrije overleving (EFS, een samengesteld eindpunt met inbegrip van niet-fatale gebeurtenissen met betrekking tot het hart of de lever) en serumferritinespiegels. Het veiligheidsprofiel was consistent met eerdere onderzoeken bij volwassen MDS-patiënten.

In een 5-jarige observationele studie waarin 267 kinderen van 2 tot  $< 6$  jaar (bij start deelname) met transfusiegerelateerde ijzerstapeling werden behandeld met deferasirox, werden er geen klinisch betekenisvolle verschillen in het profiel van veiligheid en verdraagbaarheid van Exjade in pediatrie patiënten in de leeftijd van 2 tot  $< 6$  jaar gevonden in vergelijking met de totale volwassen en oudere pediatrie populatie, met inbegrip van verhogingen in serumcreatinine van  $> 33\%$  en boven de bovengrens van de normaalwaarde bij  $\geq 2$  opeenvolgende gelegenheden (3,1%), en stijging van alanineaminotransferase (ALAT) hoger dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (4,3%). Enkelvoudige gebeurtenissen van verhoogde ALAT en aspartaataminotransferase werden gemeld bij respectievelijk 20,0% en 8,3% van de 145 patiënten die het onderzoek voltooiden.

In een studie om de veiligheid van deferasirox filmomhulde en dispergeerbare tabletten te onderzoeken werden 173 volwassen en pediatrie patiënten met transfusie-afhankelijk thalassemie of myelodysplastisch syndroom behandeld gedurende 24 weken. Een vergelijkbaar veiligheidsprofiel werd waargenomen voor de filmomhulde en dispergeerbare tabletten.

Een open-label, 1:1 gerandomiseerde studie werd uitgevoerd bij 224 pediatrische patiënten van 2 tot <18 jaar met transfusie-afhankelijke anemie en ijzerstapeling om de therapietrouw, werkzaamheid en veiligheid van de deferasirox granulaatformulering te beoordelen in vergelijking met de dispergeerbare tabletformulering. De meerderheid van de patiënten (142, 63,4%) in de studie had bètathalassemie major, 108 (48,2%) patiënten waren naïef voor ijzerchelatie-therapie (ICT) (mediane leeftijd 2 jaar, 92,6% in de leeftijd van 2 tot <10 jaar) en 116 (51,8%) waren voorbehandeld met ICT (mediane leeftijd 7,5 jaar, 71,6% van 2 tot <10 jaar) van wie 68,1% eerder deferasirox had gekregen. In de primaire analyse uitgevoerd bij ICT-naïeve patiënten na 24 weken behandeling was het therapietrouwpercentage respectievelijk 84,26% en 86,84% in de arm met deferasirox dispergeerbare tabletten en in de arm met deferasirox granulaat, zonder statistisch significant verschil. Er was ook geen statistisch significant verschil in gemiddelde veranderingen ten opzichte van baseline in serumferritine- (SF) waarden tussen de twee behandelingsarmen (-171,52 µg/l [95%-BI: -517,40, 174,36] voor dispergeerbare tabletten [DT] en 4,84 µg/l [95%-BI: -333,58, 343,27] voor de granulaatformulering, verschil tussen gemiddelden [granules – DT] 176,36 µg/l [95%-BI: -129,00, 481,72], tweezijdige p-waarde = 0,25). De studie liet geen verschil zien in therapietrouw en werkzaamheid tussen de deferasirox-granulaat- en deferasirox dispergeerbare tablet-armen op de verschillende tijdstippen (24 en 48 weken). Het veiligheidsprofiel van het granulaat en de dispergeerbare tabletformulering was over het algemeen vergelijkbaar.

Bij patiënten met niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen en ijzerstapeling werd behandeling met deferasirox dispergeerbare tabletten beoordeeld in een 1-jarige, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie. De studie vergeleek de werkzaamheid van twee verschillende regimes van deferasirox dispergeerbare tabletten (startdoseringen van 5 en 10 mg/kg/dag, 55 patiënten in iedere arm) en van passende placebo (56 patiënten). De studie includeerde 145 volwassenen en 21 pediatrische patiënten. De primaire werkzaamheidsparameter was de verandering in de ijzerconcentratie in de lever (LIC) ten opzichte van de uitgangswaarde na 12 maanden behandeling. Een van de secundaire werkzaamheidsparameters was de verandering in serumferritine tussen de uitgangswaarde en het vierde kwartiel. Bij een startdosering van 10 mg/kg/dag resulteerde deferasirox, als dispergeerbare tabletten, in reducties in indicatoren van totaal lichaamsijzer. Gemiddeld was de ijzerconcentratie in de lever gedaald met 3,80 mg Fe/g dw bij patiënten behandeld met deferasirox dispergeerbare tabletten (startdosering 10 mg/kg/dag) en verhoogd met 0,38 mg Fe/g dw bij patiënten behandeld met placebo (p<0,001). Gemiddeld was het serumferritine gedaald met 222,0 µg/l bij patiënten behandeld met deferasirox dispergeerbare tabletten (startdosering 10 mg/kg/dag) en verhoogd met 115 µg/l bij patiënten behandeld met placebo (p<0,001).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

EXJADE filmomhulde tabletten tonen een hogere biologische beschikbaarheid vergeleken met de EXJADE dispergeerbare tabletformulering. Na aanpassing van de sterkte was de filmomhulde tabletformulering (360 mg sterkte) equivalent aan EXJADE dispergeerbare tabletten (500 mg sterkte) voor wat betreft de gemiddelde oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) in nuchtere toestand. De  $C_{max}$  was verhoogd met 30% (90%-BI: 20,3% - 40,0%). Uit een klinische blootstellings-/responsanalyse zijn echter geen aanwijzingen gebleken van klinisch relevante effecten als gevolg van deze verhoging.

### Absorptie

Deferasirox (dispergeerbare tabletformulering) wordt geabsorbeerd na orale toediening met een mediane tijd tot de maximale plasmaconcentratie ( $t_{max}$ ) van ongeveer 1,5 tot 4 uur. De absolute biologische beschikbaarheid (AUC) van deferasirox (dispergeerbare tabletformulering) is ongeveer 70% vergeleken met een intraveneuze dosering. De absolute biologische beschikbaarheid van de filmomhulde tabletformulering is niet bepaald. De biologische beschikbaarheid van de deferasirox filmomhulde tabletten was 36% hoger dan die van de dispergeerbare tabletten.

Een onderzoek naar het effect van voedsel, waarbij filmomhulde tabletten aan gezonde vrijwilligers werden toegediend in nuchtere toestand en met een vetarme (vetgehalte <10% van de calorieën) of een vetrijke (vetgehalte >50% van de calorieën) maaltijd, toonde aan dat de AUC en  $C_{max}$  licht waren afgenomen na een vetarme maaltijd (met respectievelijk 11% en 16%). Na een vetrijke maaltijd waren de AUC en  $C_{max}$  verhoogd (met respectievelijk 18% en 29%). De stijgingen in  $C_{max}$  veroorzaakt door de verandering in formulering en door het effect van een vetrijke maaltijd zijn mogelijk additief en daarom wordt het aanbevolen om de filmomhulde tabletten op een nuchtere maag in te nemen of met een lichte maaltijd.

#### Distributie

Deferasirox is sterk eiwitgebonden (99%) aan plasma-eiwitten, bijna uitsluitend serumalbumine, en heeft een klein verdelingsvolume van ongeveer 14 liter bij volwassenen.

#### Biotransformatie

Glucuronidering is de belangrijkste metabolische route voor deferasirox, met daaropvolgend biliaire uitscheiding. Het is waarschijnlijk dat deconjugatie van glucuronidaten in de darmen en daaropvolgende reabsorptie (enterohepatische kringloop) optreedt: de toediening van colestyramine na een enkelvoudige dosis van deferasirox resulteerde in een 45% daling in deferasirox blootstelling (AUC) in een studie met gezonde vrijwilligers.

Deferasirox wordt voornamelijk geglucuronideerd door UGT1A1 en in mindere mate door UGT1A3. CYP450-gekatalyseerde (oxidatieve) metabolisme van deferasirox lijkt minimaal te zijn bij de mens (ongeveer 8%). Er is geen remming van deferasirox metabolisme door hydroxyurea *in vitro* waargenomen.

#### Eliminatie

Deferasirox en de metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden in de faeces (84% van de dosis). De renale uitscheiding van deferasirox en de metabolieten is minimaal (8% van de dosis). De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) varieert van 8 tot 16 uur. De transporters MRP2 en MXR (BCRP) zijn betrokken bij de biliaire excretie van deferasirox.

#### Lineariteit/non-lineariteit

De  $C_{max}$  en  $AUC_{0-24h}$  van deferasirox nemen ongeveer lineair toe met de dosis onder steady-state condities. Na meervoudige doses nam de blootstelling toe met een accumulatiefactor van 1,3 tot 2,3.

#### Patiëntenkarakteristieken

##### *Pediatrie patiënten*

De totale blootstelling van adolescenten (12 tot en met 17 jaar) en kinderen (2 tot 12 jaar) aan deferasirox na enkelvoudige en meervoudige doses was lager dan die bij volwassen patiënten. Bij kinderen jonger dan 6 jaar was de blootstelling ongeveer 50% lager dan bij volwassenen. Aangezien de dosering individueel wordt aangepast op basis van de respons, is niet te verwachten dat dit klinische gevolgen heeft.

##### *Geslacht*

Vergeleken met mannen hebben vrouwen een matig lagere schijnbare klaring (17,5%) voor deferasirox. Aangezien de dosering individueel wordt aangepast op basis van de respons is niet te verwachten dat dit klinische gevolgen heeft.

##### *Oudere patiënten*

De farmacokinetiek van deferasirox is niet onderzocht bij oudere patiënten (65 jaar en ouder).

##### *Nier- of leverfunctiestoornissen*

De farmacokinetiek van deferasirox is niet onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornissen. De farmacokinetiek van deferasirox werd niet beïnvloed door levertransaminasespiegels tot maximaal 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden.

In een klinisch onderzoek, waarbij eenmalige doses van 20 mg/kg deferasirox dispergeerbare tabletten werden gegeven, was de gemiddelde blootstelling met 16% verhoogd bij proefpersonen met milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie A) en met 76% bij proefpersonen met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie B) in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie. De gemiddelde  $C_{max}$  van deferasirox bij proefpersonen met milde of matige leverinsufficiëntie was verhoogd met 22%. Bij één proefpersoon met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie C) was de blootstelling 2,8-maal verhoogd (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel. De belangrijkste bevindingen waren niertoxiciteit en lenstroebelingen (cataract). Vergelijkbare bevindingen werden waargenomen bij neonatale en juveniele dieren. De niertoxiciteit wordt beschouwd voornamelijk als gevolg van ijzertekort bij dieren die eerder geen ijzerstapeling hadden.

*In vitro* genotoxiciteitstesten waren negatief (Ames-test, chromosoomaberratietest) terwijl deferasirox vorming van micronuclei *in vivo* in het beenmerg, maar niet in de lever van ratten veroorzaakte zonder ijzerstapeling bij letale doses. Dergelijke effecten werden niet waargenomen bij ratten waarbij van te voren ijzerstapeling was geïnduceerd. Deferasirox was niet carcinogeen wanneer het werd toegediend aan ratten in een 2-jarige studie en transgene p53<sup>+/-</sup> heterozygote muizen in een studie van 6 maanden.

Het vermogen voor reproductietoxiciteit werd beoordeeld bij ratten en konijnen. Deferasirox was niet teratogeen, maar veroorzaakte toegenomen frequentie van veranderingen van het skelet en doodgeboren pups bij ratten in hoge doseringen die ernstig toxisch waren voor de moeder die geen ijzerstapeling had. Deferasirox veroorzaakte geen andere effecten op fertiliteit of reproductie.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Tabletkern:

Cellulose, microkristallijn  
Crospovidon  
Povidon  
Magnesiumstearaat  
Siliciumdioxide (colloïdaal, watervrij)  
Poloxameer

#### Omhulling:

Hypromellose  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol (4000)  
Talk  
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen.

Eenheidsverpakkingen met 30 of 90 filmomhulde tabletten of multiverpakkingen met 300 (10 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

#### EXJADE 90 mg filmomhulde tabletten

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

#### EXJADE 180 mg filmomhulde tabletten

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

#### EXJADE 360 mg filmomhulde tabletten

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 augustus 2006

Datum van laatste verlenging: 18 april 2016

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EXJADE 90 mg granulaat in sachet  
EXJADE 180 mg granulaat in sachet  
EXJADE 360 mg granulaat in sachet

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

EXJADE 90 mg granulaat  
Elk sachet bevat 90 mg deferasirox.

EXJADE 180 mg granulaat  
Elk sachet bevat 180 mg deferasirox.

EXJADE 360 mg granulaat  
Elk sachet bevat 360 mg deferasirox.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat in sachet (granulaat)

Wit tot bijna wit granulaat

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

EXJADE is geïndiceerd voor de behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies ( $\geq 7$  ml/kg/maand rode bloedcellen) bij patiënten van 6 jaar en ouder met bètathalassemie major.

EXJADE is ook geïndiceerd voor de behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van bloedtransfusies wanneer deferoxamine behandeling gecontra-indiceerd of inadequaat is in de volgende patiëntengroepen:

- pediatrie patiënten met bètathalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies ( $\geq 7$  ml/kg/maand rode bloedcellen) in de leeftijd van 2 tot 5 jaar,
- volwassen en pediatrie patiënten met bètathalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van occasionele bloedtransfusies ( $< 7$  ml/kg/maand rode bloedcellen) in de leeftijd van 2 jaar en ouder,
- volwassen en pediatrie patiënten met andere anemieën in de leeftijd van 2 jaar en ouder.

EXJADE is ook geïndiceerd voor de behandeling van chronische ijzerstapeling waarbij chelatietherapie noodzakelijk is en wanneer deferoxaminebehandeling gecontra-indiceerd of inadequaat is bij patiënten in de leeftijd van 10 jaar en ouder met niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen.



## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met EXJADE dient te worden gestart en onderhouden door artsen die ervaring hebben met de behandeling van chronische ijzerstapeling.

### Dosering

#### Transfusiegerelateerde ijzerstapeling

Aangeraden wordt om de behandeling met EXJADE te starten na transfusie van ongeveer 20 eenheden (ongeveer 100 ml/kg) rode bloedcellen (RBC) of wanneer er bewijs is uit klinische monitoring dat er sprake is van chronische ijzerstapeling (bijv. serumferritine >1.000 µg/l). Doses (in mg/kg) moeten worden berekend en afgerond naar de dichtstbijzijnde gehele sachetgrootte.

Het doel van ijzerchelatietherapie is de hoeveelheid ijzer toegediend via transfusies te verwijderen en zo nodig de bestaande ijzerbelasting te verminderen.

Voorzichtigheid is geboden tijdens chelatietherapie om het risico op overchelatie bij alle patiënten te minimaliseren (zie rubriek 4.4).

Vanwege verschillende farmacokinetische profielen, is een 30% lagere dosis van EXJADE granulaat nodig in vergelijking met de aanbevolen dosis van EXJADE dispergeerbare tabletten (zie rubriek 5.1).

**Tabel 1** Aanbevolen doseringen voor transfusiegerelateerde ijzerstapeling

	<b>Granulaat</b>	<b>Transfusies</b>	<b>Serum-ferritine</b>
<b>Startdosering</b>	<b>14 mg/kg/dag</b>	Na 20 eenheden (ongeveer 100 ml/kg) RBC	of >1.000 µg/l
<b>Alternatieve start-doseringen</b>	21 mg/kg/dag	>14 ml/kg/maand RBC (bij benadering >4 eenheden/maand voor een volwassene)	
	7 mg/kg/dag	<7 ml/kg/maand RBC (bij benadering <2 eenheden/maand voor een volwassene)	
Voor patiënten die goed reageren op deferoxamine	Een derde van deferoxaminedosis		
<b>Controle</b>			<b>Maandelijks</b>
<b>Beoogd bereik</b>			<b>500-1.000 µg/l</b>
<b>Aanpassings-stappen</b> (iedere 3-6 maanden)	<b>Verhoging</b> 3,5 - 7 mg/kg/dag Tot 28 mg/kg/dag		>2.500 µg/l
	<b>Verlaging</b> 3,5 - 7 mg/kg/dag Bij patiënten behandeld met doseringen >21 mg/kg/dag		≤2.500 µg/l
	- Wanneer doel bereikt is		500-1.000 µg/l
<b>Maximale dosering</b>	<b>28 mg/kg/dag</b>		
<b>Overweeg onderbreking</b>			<b>&lt;500 µg/l</b>

### *Startdosering*

De aanbevolen startdosering van EXJADE granulaat is 14 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

Een startdosering van EXJADE granulaat van 21 mg/kg per dag kan worden overwogen bij patiënten bij wie een reductie van een toegenomen ijzerniveau in het lichaam noodzakelijk is en die tevens meer dan 14 ml/kg/maand rode bloedcellen (ongeveer >4 eenheden/maand voor een volwassene) krijgen.

Een startdosering van EXJADE granulaat van 7 mg/kg per dag kan worden overwogen bij patiënten bij wie geen reductie van een toegenomen ijzerniveau in het lichaam noodzakelijk is en die tevens minder dan 7 ml/kg/maand rode bloedcellen (ongeveer <2 eenheden/maand voor een volwassene) krijgen. De respons van de patiënt moet worden gecontroleerd en een dosisverhoging moet worden overwogen als onvoldoende werkzaamheid wordt bereikt (zie rubriek 5.1).

Voor patiënten die al goed worden behandeld met deferoxamine, kan een startdosering van EXJADE granulaat die getalsmatig een derde bedraagt van de dosis deferoxamine, worden overwogen (bijv. een patiënt die 40 mg/kg/dag deferoxamine gedurende 5 dagen per week (of equivalent) krijgt, kan worden omgezet naar een startdosis van 14 mg/kg/dag EXJADE granulaat). Wanneer dit resulteert in een dosis van minder dan 14 mg/kg lichaamsgewicht per dag, moet de respons van de patiënt worden gecontroleerd en moet een dosisverhoging worden overwogen als onvoldoende werkzaamheid wordt bereikt (zie rubriek 5.1).

### *Dosisaanpassing*

Aangeraden wordt om serumferritine elke maand te controleren en de dosis van EXJADE granulaat indien nodig elke 3 tot 6 maanden aan te passen op basis van de ontwikkeling van de waarde van het serumferritine. Dosisaanpassingen kunnen worden gedaan in stappen van 3,5 tot 7 mg/kg en kunnen worden aangepast aan de respons van de individuele patiënt en het therapeutisch doel (onderhoud of reductie van ijzerbelasting). Bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn bij een dosis van 21 mg/kg (bijv. serumferritinewaarden die voortdurend boven 2.500 µg/l zijn en geen dalende tendens laten zien in de tijd), zouden doses tot 28 mg/kg overwogen kunnen worden. De beschikbaarheid van data over langdurige werkzaamheid en veiligheid uit klinische studies die uitgevoerd zijn met EXJADE dispergeerbare tabletten gebruikt bij doses hoger dan 30 mg/kg is momenteel beperkt (264 patiënten zijn gemiddeld 1 jaar gevolgd na dosisverhoging). Wanneer alleen een zeer zwakke controle van hemosiderose is bereikt bij doses tot 21 mg/kg (granulaatdosis equivalent aan dosis van 30 mg/kg van dispergeerbare tabletten), geeft een verdere verhoging (tot een maximum van 28 mg/kg) mogelijk geen toereikende controle en zouden alternatieve behandelingsmogelijkheden overwogen kunnen worden. Wanneer onvoldoende controle wordt bereikt met doses hoger dan 21 mg/kg dient behandeling met deze doses niet te worden voortgezet en zouden alternatieve behandelingsmogelijkheden, indien mogelijk, overwogen moeten worden. Doses hoger dan 28 mg/kg worden niet aanbevolen omdat er slechts beperkte ervaring is met hogere doses dan deze dosis (zie rubriek 5.1).

Bij patiënten behandeld met doses hoger dan 21 mg/kg dienen dosisverlagingen in stappen van 3,5 tot 7 mg/kg te worden overwogen wanneer controle bereikt is (bijv. serumferritinewaarden die voortdurend ≤2.500 µg/l zijn en een dalende tendens laten zien in de tijd). Bij patiënten van wie de serumferritine waarde het doel heeft bereikt (gewoonlijk tussen 500 en 1.000 µg/l), dienen dosisverlagingen in stappen van 3,5 tot 7 mg te worden overwogen om serumferritine waarden binnen het beoogde gebied te houden en om het risico op overchelatie te minimaliseren. Als het serumferritine consequent lager is dan 500 µg/l, dient een onderbreking van de behandeling te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

### *Niet-transfusie-afhankelijke thalassemiësyndromen*

Chelatietherapie dient alleen te worden gestart wanneer er aanwijzingen zijn voor ijzerstapeling (ijzerconcentratie in de lever [LIC] ≥5 mg Fe/g droog gewicht [dw] of serumferritine voortdurend >800 µg/l). LIC is de voorkeursmethode voor het bepalen van ijzerstapeling en dient te worden gebruikt indien beschikbaar. Bij alle patiënten is voorzichtigheid geboden tijdens chelatietherapie om het risico op een te sterke chelatie te minimaliseren (zie rubriek 4.4).

Vanwege verschillende farmacokinetische profielen, is een 30% lagere dosis van EXJADE granulaat nodig in vergelijking met de aanbevolen dosis van EXJADE dispergeerbare tabletten (zie rubriek 5.1).

**Tabel 2** Aanbevolen doseringen voor niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen

	<b>Granulaat</b>	<b>IJzerconcentratie in de lever (LIC)*</b>		<b>Serumferritine</b>
<b>Startdosering</b>	<b>7 mg/kg/dag</b>	$\geq 5$ mg Fe/g dw	of	$> 800$ $\mu$ g/l
<b>Controle</b>				<b>Maandelijks</b>
<b>Aanpassingsstappen</b> (iedere 3-6 maanden)	<b>Verhoging</b> 3,5 - 7 mg/kg/dag <b>Verlaging</b> 3,5 - 7 mg/kg/dag	$\geq 7$ mg Fe/g dw $< 7$ mg Fe/g dw	of	$> 2.000$ $\mu$ g/l $\leq 2.000$ $\mu$ g/l
<b>Maximale dosering</b>	<b>14 mg/kg/dag</b> Voor volwassenen <b>7 mg/kg/dag</b> Voor pediatrie patiënten <b>7 mg/kg/dag</b> Voor zowel volwassen als pediatrie patiënten	niet vastgesteld	en	$\leq 2.000$ $\mu$ g/l
<b>Onderbreking</b>		$< 3$ mg Fe/g dw	of	$< 300$ $\mu$ g/l
<b>Herstarten</b>		<b>Niet aanbevolen</b>		

\*LIC is de voorkeursmethode voor het bepalen van ijzerstapeling.

#### *Startdosering*

De aanbevolen startdosering van EXJADE granulaat bij patiënten met niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen is 7 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

#### *Dosisaanpassing*

Aanbevolen wordt om serumferritine elke maand te controleren om de respons van de patiënt op de behandeling te beoordelen en het risico op overchelatie te minimaliseren (zie rubriek 4.4). Na elke 3 tot 6 maanden behandeling dient een dosisverhoging in stappen van 3,5 tot 7 mg/kg te worden overwogen wanneer de patiënt een LIC heeft  $\geq 7$  mg Fe/g dw of wanneer het serumferritine voortdurend  $> 2000$   $\mu$ g/l is en geen afnemende tendens laat zien en de patiënt het geneesmiddel bovendien goed verdraagt. Doses van EXJADE granulaat hoger dan 14 mg/kg worden niet aanbevolen omdat er geen ervaring is met hogere doses dan deze bij patiënten met niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen.

Bij zowel pediatrie als volwassen patiënten bij wie de LIC niet is bepaald en het serumferritine  $\leq 2000$   $\mu$ g/l is, dient de dosis van EXJADE granulaat niet hoger te zijn dan 7 mg/kg.

Voor patiënten bij wie de dosis was verhoogd tot  $> 7$  mg/kg wordt een dosisverlaging tot 7 mg/kg of lager aanbevolen wanneer de LIC  $< 7$  mg Fe/g dw is of het serumferritine  $\leq 2000$   $\mu$ g/l is.

#### *Staken van de behandeling*

Op het moment dat er een geschikt ijzerniveau in het lichaam is bereikt (LIC  $< 3$  mg Fe/g dw of serumferritine  $< 300$   $\mu$ g/l) moet de behandeling worden gestopt. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het opnieuw behandelen van patiënten bij wie ijzerstapeling weer optreedt na een geschikt ijzerniveau in het lichaam te hebben bereikt. Daarom kan het opnieuw starten van de behandeling niet worden aanbevolen.

## Speciale patiëntgroepen

### *Ouderen (≥65 jaar)*

De dosisaanbevelingen voor ouderen zijn dezelfde als hierboven beschreven. In klinische studies ondervonden oudere patiënten een hogere frequentie van bijwerkingen (in het bijzonder diarree) dan jongere patiënten en zouden nauwlettend gecontroleerd dienen te worden op bijwerkingen die mogelijk een dosisaanpassing vereisen.

### *Pediatische patiënten*

Transfusiegerelateerde ijzerstapeling:

De dosisaanbevelingen voor kinderen van 2 tot 17 jaar met transfusiegerelateerde ijzerstapeling zijn dezelfde als voor volwassen patiënten (zie sectie 4.2). Het is aanbevolen om serumferritine iedere maand te monitoren om de respons van de patiënt op de behandeling te beoordelen en om het risico op overchelatie te minimaliseren (zie rubriek 4.4). Bij het berekenen van de dosering dient rekening te worden gehouden met gewichtsveranderingen bij kinderen met de tijd.

Bij kinderen van 2 tot 5 jaar oud met transfusiegerelateerde ijzerstapeling is de blootstelling lager dan bij volwassenen (zie rubriek 5.2). Deze leeftijdsgroep kan daarom een hogere dosis nodig hebben dan volwassenen. De startdosis dient echter dezelfde te zijn als bij volwassenen, gevolgd door individuele titratie.

Niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen:

Bij pediatische patiënten met niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen dient de dosis van EXJADE granulaat niet hoger te zijn dan 7 mg/kg. Bij deze patiënten is een meer nauwgezette controle van de LIC en serumferritine noodzakelijk om te sterke chelatie te voorkomen (zie rubriek 4.4). Naast maandelijkse bepalingen van serumferritine dient bij deze patiënten de LIC elke drie maanden te worden gecontroleerd wanneer het serumferritine  $\leq 800 \mu\text{g/l}$  is.

Kinderen vanaf de geboorte tot de leeftijd van 23 maanden:

De veiligheid en werkzaamheid van EXJADE bij kinderen vanaf de geboorte tot de leeftijd van 23 maanden zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### *Patiënten met nierfunctiestoornissen*

EXJADE is niet onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornissen en is gecontra-indiceerd bij patiënten met een geschatte creatinineklaring  $< 60 \text{ ml/min}$  (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

### *Patiënten met leverfunctiestoornissen*

EXJADE wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie C). Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie B) moet de dosering aanzienlijk worden gereduceerd gevolgd door een geleidelijke verhoging tot maximaal 50% van de aanbevolen dosering voor patiënten met normale leverfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2) en EXJADE moet bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt. De leverfunctie dient bij alle patiënten vóór de behandeling, elke 2 weken gedurende de eerste maand en daarna elke maand te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

## Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Het granulaat dient te worden toegediend door de volledige dosis op zacht voedsel, bijv. yoghurt of appelmoes (gepureerde appel) te strooien. De dosis moet onmiddellijk en volledig worden ingenomen en mag niet worden bewaard voor later gebruik.

Het zachte voedsel met het granulaat dient eenmaal daags met of zonder een lichte maaltijd te worden ingenomen, bij voorkeur dagelijks op hetzelfde tijdstip (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Combinatie met andere ijzerchelatietherapieën aangezien de veiligheid van dergelijke combinaties niet is vastgesteld (zie rubriek 4.5).

Patiënten met geschatte creatinineklaring <60 ml/min.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Nierfunctie

Deferasirox is uitsluitend onderzocht bij patiënten met een uitgangswaarde van het serumcreatinine binnen de normaalwaarden die bij de leeftijd passen.

Tijdens klinische studies kwamen stijgingen in serumcreatinine van >33% bij  $\geq 2$  opeenvolgende gelegenheden, soms boven de bovengrens van de normaalwaarden, voor bij ongeveer 36% van de patiënten. Deze waren dosisafhankelijk. Bij ongeveer tweederde van de patiënten die stijging in serumcreatinine hadden, keerden de waarden terug onder het 33%-niveau zonder dosisaanpassing. Bij de resterende eenderde reageerde de stijging in serumcreatinine niet altijd op een dosisverlaging of een dosisonderbreking. In sommige gevallen werd alleen een stabilisatie van het serumcreatinine waargenomen na dosisverlaging. Gevallen van acuut nierfalen zijn gemeld na postmarketinggebruik van deferasirox (zie rubriek 4.8). In enkele postmarketinggevallen heeft verslechtering van de nierfunctie geleid tot nierfalen, waarvoor tijdelijke of blijvende dialyse nodig is.

De oorzaken van de stijgingen in serumcreatinine zijn niet opgehelderd. Speciale aandacht is vereist voor het controleren van het serumcreatinine bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die de nierfunctie onderdrukken, en bij patiënten die hoge doses deferasirox en/of weinig transfusies (<7 ml/kg/maand rode bloedcellen of <2 eenheden/maand voor een volwassene) krijgen. In klinische studies is geen verhoging van de renale bijwerkingen gevonden na dosisverhoging van EXJADE dispergeerbare tabletten tot doses boven 30 mg/kg, een verhoogd risico op renale bijwerkingen bij doses van EXJADE granulaat boven 21 mg/kg kan echter niet worden uitgesloten.

Aangeraden wordt om het serumcreatinine in tweevoud te bepalen alvorens de therapie te starten. **Serumcreatinine, creatinineklaring** (geschat met behulp van de Cockcroft-Gault- of MDRD-formule bij volwassenen en met behulp van de Schwartz-formule bij kinderen) en/of plasmacystatine C-spiegels **moeten voor de start van de behandeling, wekelijks in de eerste maand na start of wijziging van de therapie met EXJADE (waaronder wijziging van formulering), en hierna maandelijks worden gecontroleerd**. Patiënten met bestaande nieraandoeningen en patiënten die geneesmiddelen krijgen die de nierfunctie onderdrukken, lopen meer risico op complicaties. Er dient op gelet te worden dat voldoende hydratatie wordt gehandhaafd bij patiënten die diarree of braken ontwikkelen.

Er zijn postmarketingmeldingen van het optreden van metabole acidose tijdens de behandeling met deferasirox. De meerderheid van deze patiënten had nierfunctiestoornissen, renale tubulopathie (Fanconi-syndroom) of diarree, of aandoeningen waarbij een verstoring van het zuur-base-evenwicht een bekende complicatie is. Het zuur-base-evenwicht moet op klinische indicatie gecontroleerd worden in deze patiëntengroepen. Bij patiënten bij wie een metabole acidose ontstaat, dient te worden overwogen de behandeling met EXJADE te onderbreken.

Postmarketinggevallen van ernstige vormen van niertubulopathie (zoals Fanconi-syndroom) en nierfalen geassocieerd met veranderingen in het bewustzijn in de context van hyperammonemische encefalopathie, zijn gemeld bij patiënten die met deferasirox werden behandeld, voornamelijk bij kinderen. Bij patiënten die onverklaarbare veranderingen in de mentale status ontwikkelen tijdens EXJADE-therapie wordt aanbevolen om de ammoniakspiegels te meten, en om rekening te houden met de mogelijke ontwikkeling van hyperammonemische encefalopathie.

**Tabel 3** Doseringaanpassing en onderbreking van de behandeling bij monitoring van de nierfunctie

	<b>Serumcreatinine</b>		<b>Creatinineklaring</b>
<b>Vóór start behandeling</b>	Twee keer (2x)	en	Eén keer (1x)
<b>Gecontra-indiceerd</b>			<b>&lt;60 ml/min</b>
<b>Monitoring</b>			
- Eerste maand na start behandeling of doseringsaanpassing (waaronder wijziging van formulering)	Wekelijks	en	Wekelijks
- Hierna	Maandelijks	en	Maandelijks
<b>Verlaging van dagelijkse dosering met 7 mg/kg/dag (granulaatformulering), indien de volgende renale parameters worden waargenomen bij twee opeenvolgende controles en deze niet kunnen worden toegeschreven aan andere oorzaken</b>			
Volwassen patiënten	>33% boven het gemiddelde van vóór de behandeling	en	Dalingen <LLN* (<90 ml/min)
Pediatrie patiënten	> bij de leeftijd passende ULN**	en/of	Dalingen <LLN* (<90 ml/min)
<b>Na dosisverlaging, onderbreek de behandeling als</b>			
Volwassen en pediatrie patiënten	Blijft >33% boven het gemiddelde van vóór de behandeling	en/of	Dalingen <LLN* (<90 ml/min)
*LLN: ondergrens van de normaalwaarde ( <i>lower limit of the normal range</i> )			
**ULN: bovengrens van de normaalwaarde ( <i>upper limit of the normal range</i> )			

Er kan opnieuw met de behandeling worden gestart afhankelijk van de individuele klinische omstandigheden.

Dosisverlaging of -onderbreking kan ook worden overwogen indien afwijkingen optreden in de niveaus van markers van de niertubulusfunctie en/of indien klinisch geïndiceerd:

- Proteinurie (test dient vóór de start van de behandeling te worden uitgevoerd en daarna maandelijks)
- Glycosurie bij niet-diabetici en lage serumspiegels van kalium, fosfaat, magnesium of uraat, fosfaturie, aminoacidurie (controleer zoals nodig).

Renale tubulopathie is voornamelijk gemeld bij kinderen en adolescenten met bètathalassemie die werden behandeld met EXJADE.

Patiënten moeten worden verwezen naar een nefroloog en verdere gespecialiseerde onderzoeken (bijvoorbeeld nierbiopsie) kunnen worden overwogen indien, ondanks dosisverlaging en onderbreking, het volgende optreedt:

- Serumcreatinine blijft significant verhoogd en
- Persisterende afwijking van een andere marker van de nierfunctie (bijvoorbeeld proteïnurie, Fanconi-syndroom).

#### Leverfunctie

Stijgingen in leverfunctietesten zijn waargenomen bij patiënten die worden behandeld met deferasirox. Postmarketinggevallen van leverfalen, waarvan sommigen met fatale afloop, zijn gemeld. Ernstige vormen, geassocieerd met veranderingen in het bewustzijn in de context van hyperammonemische encefalopathie, kunnen voorkomen bij patiënten die met deferasirox worden behandeld, vooral bij kinderen. Bij patiënten die onverklaarbare veranderingen in de mentale status ontwikkelen tijdens Exjade-therapie wordt aanbevolen om de ammoniakspiegels te meten, en om rekening te houden met de mogelijke ontwikkeling van hyperammonemische encefalopathie. Bij patiënten en vooral bij kinderen die bijwerkingen ervaren die gepaard gaan met volume-depletie (zoals door diarree of braken) door acute ziekte, moet erop gelet worden dat ze steeds voldoende gehydrateerd blijven. In de meeste meldingen van leverfalen betrof het patiënten met significante comorbiditeiten, waaronder al aanwezige chronische leveraandoeningen (met inbegrip van cirrose en hepatitis C) en multi-orgaanfalen. De rol van deferasirox als bijdragende of verergerende factor kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.8).

Het wordt aanbevolen om serumtransaminasen, bilirubine en alkalinefosfatase te controleren vóór de start van de behandeling, tweewekelijks gedurende de eerste maand en vervolgens maandelijks. Indien sprake is van een aanhoudende en progressieve stijging in serumtransaminasespiegels die niet toegeschreven kan worden aan andere oorzaken, dient EXJADE te worden onderbroken. Als eenmaal de oorzaak van de afwijkingen in de leverfunctietest is opgehelderd of als de leverwaarden zijn teruggekeerd naar normale waarden, kan voorzichtige herstart van de behandeling met een lagere dosering, gevolgd door geleidelijke dosisverhoging, worden overwogen.

EXJADE wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh classificatie C) (zie rubriek 5.2).

Tabel 4 Samenvatting van de aanbevelingen voor monitoring van de veiligheid

Test	Frequentie
Serumcreatinine	In tweevoud vóór start behandeling. Wekelijks tijdens de eerste maand van behandeling of na dosisaanpassing (waaronder wijziging van formulering). Hierna maandelijks.
Creatinineklaring en/of plasmacystatine C	Vóór start behandeling. Wekelijks tijdens de eerste maand van behandeling of na dosisaanpassing (waaronder wijziging van formulering). Hierna maandelijks.
Proteïnurie	Vóór start behandeling. Hierna maandelijks
Andere markers van de niertubulusfunctie (bijvoorbeeld glucosurie bij niet-diabetici en lage serumspiegels van kalium, fosfaat, magnesium of uraat, fosfaturie, aminoacidurie)	Indien nodig.
Serumtransaminasen, bilirubine, alkalinefosfatase	Vóór start behandeling. Iedere 2 weken gedurende de eerste maand van de behandeling. Hierna maandelijks.
Gehoor- en oogtesten	Vóór start behandeling. Hierna jaarlijks.
Lichaamsgewicht, lengte en seksuele ontwikkeling	Vóór start behandeling. Jaarlijks bij pediatrie patiënten.

Bij patiënten met een korte levensverwachting (bijv. myelodysplastische syndromen met een verhoogd risico), voornamelijk wanneer comorbiditeiten het risico op bijwerkingen kunnen verhogen, zijn de baten van EXJADE mogelijk beperkt en kunnen onderdoen voor de risico's. Dientengevolge wordt behandeling met EXJADE niet aanbevolen bij deze patiënten.

Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten vanwege een hogere frequentie van bijwerkingen (in het bijzonder diarree).

Gegevens van kinderen met niet-transfusie-afhankelijke thalassemie zijn zeer beperkt (zie rubriek 5.1). Als gevolg daarvan dient behandeling met EXJADE nauwkeurig gecontroleerd te worden bij pediatrie patiënten om bijwerkingen op te sporen en om de ijzerbelasting te volgen. Alvorens kinderen met ernstige ijzerstapeling met niet-transfusie-afhankelijke thalassemie te behandelen met EXJADE, dient de arts zich tevens bewust te zijn dat de gevolgen van langdurige blootstelling bij deze patiënten thans niet bekend zijn.



### Gastro-intestinale aandoeningen

Er is melding gemaakt van bovenste gastro-intestinale ulceraties en bloedingen bij patiënten, waaronder kinderen en adolescenten, die deferasirox kregen. Multipole ulceraties zijn waargenomen bij sommige patiënten (zie rubriek 4.8). Er zijn meldingen geweest van ulcera gecompliceerd door perforatie van het spijsverteringskanaal. Er zijn ook meldingen geweest van fatale gastro-intestinale bloedingen, in het bijzonder bij oudere patiënten met hematologische maligniteiten en/of een verlaagd aantal bloedplaatjes. Artsen en patiënten moeten alert blijven op tekenen en symptomen van gastro-intestinale ulceraties en bloedingen tijdens de behandeling met EXJADE. In geval van een gastro-intestinale ulceratie of bloeding moet de behandeling met EXJADE worden stopgezet en moet onmiddellijk bijkomend onderzoek en behandeling worden gestart. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die EXJADE innemen in combinatie met stoffen waarvan bekend is dat ze een ulcerogeen vermogen hebben, zoals NSAID's, corticosteroïden of orale bisfosfonaten, bij patiënten die anticoagulantia krijgen en bij patiënten met het aantal bloedplaatjes onder  $50.000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/l$ ) (zie rubriek 4.5).

### Huidaandoeningen

Huidrashes kunnen optreden tijdens behandeling met EXJADE. In de meeste gevallen verdwijnt de rash spontaan. Wanneer onderbreking van de behandeling nodig is, mag de behandeling opnieuw worden gestart nadat de rash is verdwenen, met een lagere dosering gevolgd door geleidelijke dosisverhoging. In ernstige gevallen kon deze herintroductie uitgevoerd worden in combinatie met een korte periode van toediening van een oraal steroïd. Ernstige cutane bijwerkingen, waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld. Indien een ernstige cutane bijwerking wordt vermoed, dient EXJADE onmiddellijk te worden gestopt zonder herstart van de behandeling. Patiënten moeten bij het voorschrijven geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en moeten nauwlettend gevolgd worden.

### Overgevoelighedsreacties

Gevallen van ernstige overgevoelighedsreacties (zoals anafylaxie en angioedeem) zijn gemeld bij patiënten die deferasirox kregen, waarbij de reactie in de meeste gevallen optrad binnen de eerste maand van de behandeling (zie rubriek 4.8). Als dergelijke reacties optreden, dient EXJADE te worden gestaakt en dient geschikte medische interventie te worden gestart. Deferasirox mag niet opnieuw worden gegeven aan patiënten die een overgevoelighedsreactie hebben gehad vanwege het risico op een anafylactische shock (zie rubriek 4.3).

### Gezichtsvermogen en gehoor

Gehoorstoornissen (verminderd horen) en visuele stoornissen (lenstroebelingen) zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Het uitvoeren van gehoor- en oogtesten (inclusief fundoscopie) voorafgaand aan de behandeling en daarna met regelmatige tussenpozen (elke 12 maanden) wordt aanbevolen. Indien stoornissen worden geconstateerd tijdens de behandeling, kan dosisverlaging of onderbreking worden overwogen.

### Bloedaandoeningen

Er zijn postmarketingmeldingen van leukopenie, trombocytopenie of pancytopenie (of verergering van deze cytopenieën) en verergering van anemie bij patiënten die werden behandeld met deferasirox. Het merendeel van deze patiënten hadden bestaande hematologische aandoeningen die vaak geassocieerd zijn met beenmergaandoeningen. Een bijdragende of verergerende rol kan echter niet worden uitgesloten. Onderbreking van de behandeling moet worden overwogen bij patiënten die onverklaarde cytopenie ontwikkelen.

### Overige aandachtspunten

Maandelijks controle van het serumferritine wordt aanbevolen om de respons van de patiënt op de behandeling te beoordelen en om overchelatie te voorkomen (zie rubriek 4.2). Dosisreductie of nauwlettende monitoring van nier- en leverfuncties en serumferritinewaarden worden aanbevolen tijdens perioden van behandeling met hoge doses en wanneer de serumferritinewaarden in de buurt komen van het beoogde gebied. Indien het serumferritine steeds lager is dan 500 µg/l (bij transfusiegerelateerde ijzerstapeling) of lager dan 300 µg/l (bij niet-transfusie-afhankelijke thalassemissyndromen), dient een onderbreking van de behandeling te worden overwogen.

De resultaten van de testen voor serumcreatinine, serumferritine en serumtransaminasen dienen te worden bijgehouden en regelmatig te worden beoordeeld op trends.

In twee klinische onderzoeken werden groei en seksuele ontwikkeling van kinderen die werden behandeld met deferasirox tot maximaal 5 jaar, niet beïnvloed (zie rubriek 4.8). Echter, als een algemene voorzorgsmaatregel bij de behandeling van kinderen met transfusiegebonden ijzerstapeling moeten lichaamsgewicht, lengte en seksuele ontwikkeling vóór de start van de behandeling en met regelmatige tussenpozen (elke 12 maanden) gecontroleerd worden.

Cardiale dysfunctie is een bekende complicatie van ernstige ijzerstapeling. De cardiale functie moet worden gecontroleerd bij patiënten met ernstige ijzerstapeling gedurende langetermijnbehandeling met EXJADE.

### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per sachet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De veiligheid van deferasirox in combinatie met andere ijzerchelatoren is niet vastgesteld. Daarom mag het niet worden gecombineerd met andere ijzerchelatietherapieën (zie rubriek 4.3).

### Interactie met voedsel

Er waren geen klinisch relevante wijzigingen in de farmacokinetiek van deferasirox wanneer EXJADE granulaat toegediend werd met voedsel. Hoewel een vetrijke maaltijd geen significant effect had op de farmacokinetiek van deferasirox (toename van absorptie AUC van 18-19%; C<sub>max</sub> ongewijzigd), wordt aanbevolen om deferasirox granulaat in te nemen met of zonder een lichte maaltijd (zie rubriek 5.2).

### Stoffen die systemische blootstelling aan EXJADE kunnen doen afnemen

Het deferasirox metabolisme is afhankelijk van UGT-enzymen. In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers resulteerde de gelijktijdige toediening van deferasirox (eenmalige dosis van 30 mg/kg, dispergeerbare tabletformulering) en de krachtige UGT-inductor rifampicine (herhaalde dosis van 600 mg/dag) in een verlaging van de blootstelling aan deferasirox met 44% (90%-BI: 37% - 51%). Derhalve kan het gelijktijdig gebruik van EXJADE met krachtige UGT-inductoren (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, ritonavir) resulteren in een verlaging van de werkzaamheid van EXJADE. Het serumferritine van de patiënt dient te worden gecontroleerd tijdens en na de combinatie; de dosering van EXJADE dient zo nodig aangepast te worden.

Colestyramine verlaagde significant de deferasirox blootstelling in een mechanistisch onderzoek ter bepaling van de mate van de enterohepatische kringloop (zie rubriek 5.2).

#### Interactie met midazolam en andere stoffen gemetaboliseerd door CYP3A4

In een onderzoek met gezonde vrijwilligers resulteerde gelijktijdige toediening van deferasirox dispergeerbare tabletten en midazolam (een CYP3A4 “probe” substraat) in een met 17% verlaagde midazolam blootstelling (90%-BI: 8% - 26%). In de klinische praktijk kan dit effect meer uitgesproken zijn. Als gevolg van een mogelijke afname van de doeltreffendheid, is daarom voorzichtigheid geboden wanneer deferasirox wordt gecombineerd met stoffen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (zoals ciclosporine, simvastatine, hormonale anticonceptiva, bepridil, ergotamine).

#### Interactie met repaglinide en andere stoffen gemetaboliseerd door CYP2C8

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers verhoogde de gelijktijdige toediening van deferasirox als een gematigde CYP2C8 remmer (30 mg/kg/dag, dispergeerbare tabletformulering) met repaglinide, een CYP2C8-substraat, toegediend als een eenmalige dosis van 0,5 mg, de AUC en  $C_{max}$  van repaglinide met respectievelijk 2,3-voud 90%-BI: [2,03-2,63]) en 1,6-voud (90%-BI: [1,42-1,84]). Aangezien de interactie niet is bepaald met doses hoger dan 0,5 mg voor repaglinide, moet het gelijktijdig gebruik van deferasirox met repaglinide worden vermeden. Als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, dienen zorgvuldige klinische controle en controle van glucosespiegels te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4). Een interactie tussen deferasirox en andere CYP2C8-substraten, zoals paclitaxel, kan niet worden uitgesloten.

#### Interactie met theofylline en andere stoffen gemetaboliseerd door CYP1A2

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers resulteerde de gelijktijdige toediening van deferasirox als een CYP1A2-remmer (herhaalde dosering van 30 mg/kg/dag, dispergeerbare tabletformulering) en het CYP1A2-substraat theofylline (eenmalige dosis van 120 mg) in een verhoging van de AUC van theofylline met 84% (90%-BI: 73% tot 95%). De  $C_{max}$  na een eenmalige dosis werd niet beïnvloed, maar bij chronische dosering wordt een verhoging van de  $C_{max}$  van theofylline verwacht. Daarom wordt het gelijktijdig gebruik van deferasirox met theofylline niet aanbevolen. Als deferasirox en theofylline gelijktijdig worden gebruikt, dienen controle van de theofyllineconcentratie en verlaging van de dosering van theofylline te worden overwogen. Een interactie tussen deferasirox en andere CYP1A2-substraten kan niet worden uitgesloten. Voor stoffen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP1A2 en die een smalle therapeutische index hebben (bijv. clozapine, tizanidine) gelden dezelfde aanbevelingen als voor theofylline.

#### Overige informatie

De gelijktijdige toediening van deferasirox en aluminiumbevattende antacida is niet formeel bestudeerd. Hoewel deferasirox een lagere affiniteit heeft voor aluminium dan voor ijzer, wordt niet aangeraden deferasirox granulaat in te nemen met aluminiumbevattende antacida.

De gelijktijdige toediening van deferasirox met stoffen waarvan bekend is dat ze een ulcerogeen vermogen hebben, zoals NSAID's (waaronder acetylsalicylzuur in hoge doseringen), corticosteroiden of orale bisfosfonaten, kunnen het risico op gastro-intestinale toxiciteit verhogen (zie rubriek 4.4). De gelijktijdige toediening van deferasirox met anticoagulantia kan ook het risico op gastro-intestinale bloedingen verhogen. Een nauwgezette klinische controle is vereist wanneer deferasirox wordt gecombineerd met deze stoffen.

De gelijktijdige toediening van deferasirox en busulfan resulteerde in een toename van de blootstelling aan busulfan (AUC), maar het mechanisme van de interactie blijft onduidelijk. Indien mogelijk moet een evaluatie van de farmacokinetiek (AUC, klaring) van een busulfan-testdosis worden uitgevoerd om dosisaanpassing mogelijk te maken.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn voor deferasirox geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Uit dieronderzoek is enige reproductietoxiciteit gebleken bij doses die toxisch zijn voor de moeder (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Als voorzorgsmaatregel wordt aanbevolen om EXJADE niet te gebruiken tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

EXJADE kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verminderen (zie rubriek 4.5). Bij het gebruik van EXJADE wordt vrouwen die zwanger kunnen worden aangeraden om een aanvullende of andere niet-hormonale anticonceptiemethode toe te passen.

#### Borstvoeding

In dieronderzoeken werd ontdekt dat deferasirox snel en uitgebreid in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn geen effecten op het nageslacht geconstateerd. Het is niet bekend of deferasirox wordt uitgescheiden in humane melk. Het geven van borstvoeding tijdens behandeling met EXJADE wordt afgeraden.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen fertiliteitsgegevens beschikbaar voor de mens. Bij dieren werden geen bijwerkingen op de mannelijke of vrouwelijke fertiliteit gevonden (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

EXJADE heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die de soms voorkomende bijwerking duizeligheid ervaren, moeten voorzichtigheid betrachten bij het rijden en bij het bedienen van machines (zie rubriek 4.8).

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tot de meest frequente reacties die zijn gemeld tijdens chronische behandeling in klinische studies uitgevoerd met dispergeerbare tabletten van deferasirox bij volwassen patiënten en kinderen behoren gastroïntestinale bijwerkingen (voornamelijk misselijkheid, braken, diarree of buikpijn) en huidrash. Diarree is vaker gemeld bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 5 jaar en bij ouderen. Deze reacties zijn dosisafhankelijk, meestal mild tot matig en in het algemeen van voorbijgaande aard. Ze verdwijnen meestal zelfs als de behandeling wordt voortgezet.

Tijdens klinische studies kwamen dosisafhankelijke stijgingen in serumcreatinine voor bij ongeveer 36% van de patiënten, hoewel de meeste stijgingen binnen het normale bereik bleven. Dalingen van de gemiddelde creatinineklaring zijn waargenomen bij zowel pediatrie als volwassen patiënten met beta-thalassemie en ijzerstapeling tijdens het eerste jaar van de behandeling, maar er zijn aanwijzingen dat deze niet verder dalen in de daaropvolgende jaren van de behandeling. Verhogingen van levertransaminasen zijn gemeld. Regelmatige controles op de veiligheid voor nier- en leverparameters worden aanbevolen. Auditieve (verminderd horen) en visuele (lenstroebelingen) stoornissen zijn zeldzaam, en jaarlijkse controles worden ook aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Ernstige cutane bijwerkingen, waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn gemeld bij gebruik van EXJADE (zie rubriek 4.4).

#### Tabellarische lijst met bijwerkingen

Bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt volgens de volgende afspraak: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 5

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Niet bekend:	Pancytopenie <sup>1</sup> , trombocytopenie <sup>1</sup> , verergering anemie <sup>1</sup> , neutropenie <sup>1</sup>
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Niet bekend:	Overgevoelighedsreacties (met inbegrip van anafylactische reacties en angio-oedeem) <sup>1</sup>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Niet bekend:	Metabole acidose <sup>1</sup>
<b>Psychische stoornissen</b>	
Soms:	Angst, slaapstoornissen
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Duizeligheid
<b>Oogaandoeningen</b>	
Soms:	Cataract, maculopathie
Zelden:	Opticus neuritis
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Soms:	Doofheid
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Soms:	Laryngeale pijn
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Diarree, obstipatie, braken, misselijkheid, buikpijn, zwelling van de buik, dyspepsie
Soms:	Gastro-intestinale bloedingen, maagzweer (waaronder multipale ulceraties), duodenumzweer, gastritis
Zelden:	Oesofagitis
Niet bekend:	Maagdarmperforatie <sup>1</sup> , acute pancreatitis <sup>1</sup>
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Vaak:	Transaminasestijgingen
Soms:	Hepatitis, cholelithiasis
Niet bekend:	Leverfalen <sup>1,2</sup>
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak:	Rash, pruritus
Soms:	Pigmentatiestoornissen
Zelden:	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Niet bekend:	Stevens-Johnson-syndroom <sup>1</sup> , overgevoelighedsvasculitis <sup>1</sup> , urticaria <sup>1</sup> , erythema multiforme <sup>1</sup> , alopecia <sup>1</sup> , toxische epidermale necrolyse (TEN) <sup>1</sup>
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Bloedcreatininestijgingen
Vaak:	Proteïnurie
Soms:	Renale tubulaire stoornis <sup>2</sup> (verworven Fanconi-syndroom), glycosurie
Niet bekend:	Acuut nierfalen <sup>1</sup> , tubulo-interstitiële nefritis <sup>1</sup> , nefrolithiase <sup>1</sup> , tubulaire niernecrose <sup>1</sup>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Soms:	Koorts, oedeem, moeheid

<sup>1</sup> Bijwerkingen zijn gemeld tijdens postmarketingervaringen. Deze zijn afgeleid van spontane meldingen waarvoor het niet altijd mogelijk is om de frequentie of een causaal verband met de blootstelling aan het geneesmiddel op betrouwbare wijze te bepalen.

<sup>2</sup> Ernstige vormen geassocieerd met veranderingen in het bewustzijn in de context van hyperammonemische encefalopathie zijn gemeld.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Galstenen en gerelateerde galwegaandoeningen werden gemeld bij ongeveer 2% van de patiënten. Stijgingen van levertransaminasen werden gemeld als bijwerking bij 2% van de patiënten. Transaminasestijgingen hoger dan 10 keer de bovengrens van de normaalwaarden, hetgeen suggestief is voor hepatitis, kwamen soms voor (0,3%). Tijdens postmarketingervaringen werd leverfalen, soms met fatale afloop, gemeld met deferasirox (zie rubriek 4.4). Er zijn postmarketingmeldingen geweest van het optreden van metabole acidose. De meerderheid van deze patiënten had nierfunctiestoornissen, renale tubulopathie (Fanconi-syndroom) of diarree, of aandoeningen waarbij een verstoring van het zuur-base-evenwicht een bekende complicatie is (zie rubriek 4.4). Gevallen van ernstige acute pancreatitis werden waargenomen zonder gedocumenteerde onderliggende galziekten. Zoals met andere ijzerchelatietherapieën werden soms hoge frequentie gehoorverlies en lenstroebelingen (immatuur cataract) gemeld bij patiënten die werden behandeld met deferasirox (zie rubriek 4.4).

### Creatinineklaring in transfusiegerelateerde ijzerstapeling

In een retrospectieve meta-analyse van 2.102 volwassen en pediatrie patiënten met bètathalassemie en transfusiegerelateerde ijzerstapeling behandeld met dispergeerbare tabletten van deferasirox in twee gerandomiseerde en vier open-label studies met een duur tot 5 jaar, werd een gemiddelde daling van de creatinineklaring van 13,2% bij volwassen patiënten (95%-BI: -14,4% tot -12,1%; n=935) en van 9,9% (95%-BI: -11,1% tot -8,6%; n=1.142) bij pediatrie patiënten waargenomen tijdens het eerste jaar van de behandeling. In 250 patiënten, die tot 5 jaar werden opgevolgd, werd geen verdere daling van het gemiddelde niveau van creatinineklaring waargenomen.

### Klinische studie bij patiënten met niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen

In een 1-jarige studie bij patiënten met niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen en ijzerstapeling (dispergeerbare tabletten met een dosis van 10 mg/kg/dag) waren diarree (9,1%), huiduitslag (9,1%) en misselijkheid (7,3%) de meest gemelde bijwerkingen gerelateerd aan de studiemedicatie. Afwijkende waarden voor serumcreatinine en creatinineklaring werden gemeld bij respectievelijk 5,5% en 1,8% van de patiënten. Stijgingen van levertransaminasen hoger dan 2 keer de uitgangswaarde en 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde werden gemeld bij 1,8% van de patiënten.

### Pediatrie patiënten

In twee klinische onderzoeken werden groei en seksuele ontwikkeling van kinderen die werden behandeld met deferasirox tot maximaal 5 jaar niet beïnvloed (zie rubriek 4.4).

Diarree is vaker gemeld bij pediatrie patiënten in de leeftijd van 2 tot 5 jaar dan bij oudere patiënten.

Renale tubulopathie werd voornamelijk gemeld bij kinderen en adolescenten met bètathalassemie behandeld met deferasirox. In postmarketingrapporten deed een groot deel van de gevallen van metabole acidose zich voor bij kinderen in het kader van het Fanconi-syndroom.

Acute pancreatitis is gemeld, vooral bij kinderen en adolescenten.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Vroege symptomen van een acute overdosis zijn spijsverteringseffecten zoals buikpijn, diarree, misselijkheid en braken. Lever- en nieraandoeningen zijn gemeld, waaronder gevallen van verhoogde leverenzym- en creatinewaarden met herstel na onderbreken van de behandeling. Een foutief toegediende enkele dosis van 90 mg/kg leidde tot het Fanconi-syndroom dat na de behandeling was verdwenen.

Er is geen specifiek tegengif voor deferasirox. Standaardprocedures voor de behandeling van overdosering kunnen aangewezen zijn, net als symptomatische behandelingen, indien medisch aangewezen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ijzerchelaatvormende middelen, ATC-code: V03AC03

#### Werkingsmechanisme

Deferasirox is een oraal actieve chelator die zeer selectief is voor ijzer (III). Het is een tridentaat ligand dat ijzer bindt met hoge affiniteit in een 2:1 ratio. Deferasirox bevordert excretie van ijzer, voornamelijk in de faeces. Deferasirox heeft een lage affiniteit voor zink en koper, en veroorzaakt geen constante lage serumspiegels van deze metalen.

#### Farmacodynamische effecten

In een metabolische ijzerbalans studie bij volwassen thalassemiepatiënten met ijzerstapeling induceerde deferasirox in dagelijkse doses van 10, 20 en 40 mg/kg (dispergeerbare tabletformulering) een gemiddelde netto-excretie van respectievelijk 0,119, 0,329 en 0,445 mg Fe/kg lichaamsgewicht per dag.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Onderzoeken naar klinische werkzaamheid zijn uitgevoerd met EXJADE dispergeerbare tabletten (hieronder aangegeven als 'deferasirox'). Vergeleken met de deferasirox dispergeerbare tabletformulering, is de dosering van deferasirox filmomhulde tabletten 34% lager, afgerond naar de dichtstbijzijnde gehele tablet (zie rubriek 5.2).

Deferasirox is onderzocht bij 411 volwassenen (16 jaar en ouder) en 292 kinderen (2 tot 16 jaar) met chronische ijzerstapeling ten gevolge van bloedtransfusies. Er waren 52 kinderen in de leeftijd van 2 tot 5 jaar. De onderliggende aandoeningen die transfusies vereisten, waren bètathalassemie, sikkelcelziekte en andere erfelijke en verworven anemieën (myelodysplastische syndromen [MDS], Diamond-Blackfan-syndroom, aplastische anemie en andere zeer zeldzame anemieën).

Dagelijkse behandeling met de deferasirox dispergeerbare tabletformulering bij doses van 20 en 30 mg/kg gedurende een jaar bij volwassenen en kinderen met bètathalassemie die vaak transfusies ondergingen leidde tot reducties in indicatoren van totaal lichaamijzer; de ijzerconcentratie in de lever was verlaagd met respectievelijk ongeveer gemiddeld -0,4 en -8,9 mg Fe/g lever (biopsie droog gewicht (dw)), en het serumferritine was verlaagd met respectievelijk ongeveer gemiddeld -36 en -926 µg/l. Bij dezelfde doseringen bedroegen de ratio's in ijzerexcretie: ijzerinname respectievelijk 1,02 (duidend op netto-ijzerbalans) en 1,67 (duidend op netto- ijzerverwijdering). Deferasirox induceerde vergelijkbare responsen bij patiënten met ijzerstapeling met andere anemieën. Dagelijkse doseringen van 10 mg/kg (dispergeerbare tabletformulering) gedurende een jaar konden de hoeveelheid ijzer in de lever en serumferritinespiegels handhaven en een netto-ijzerbalans induceren bij patiënten die niet frequent transfusies of wisseltransfusies kregen. Het serumferritine beoordeeld via maandelijks controle, weerspiegelde veranderingen in ijzerconcentraties in de lever hetgeen erop wijst dat trends in serumferritine kunnen worden gebruikt om de respons op de behandeling te controleren. Beperkte klinische gegevens met MRI (29 patiënten met normale hartfunctie aan het begin) wijzen erop dat behandeling met deferasirox 10-30 mg/kg/dag (dispergeerbare tabletformulering) gedurende 1 jaar ook ijzerspiegels in het hart kan verlagen (gemiddeld nam MRI T2\* toe van 18,3 tot 23,0 milliseconden).

De voornaamste analyse van de cruciale vergelijkende studie bij 586 patiënten die aan bètathalassemie leden en transfusiegebonden ijzerstapeling hadden, toonde geen “non-inferiority” van deferasirox dispergeerbare tabletten aan ten opzichte van deferoxamine in de analyse van de totale patiëntenpopulatie. Het blijkt uit een post-hoc analyse van deze studie dat in de subgroep van patiënten met ijzerconcentraties in de lever  $\geq 7$  mg Fe/g droog gewicht, behandeld met deferasirox dispergeerbare tabletten (20 en 30 mg/kg) of deferoxamine (35 tot  $\geq 50$  mg/kg), de “non-inferiority”-criteria werden bereikt. Echter, bij patiënten met ijzerconcentraties in de lever  $< 7$  mg Fe/g droog gewicht, behandeld met deferasirox dispergeerbare tabletten (5 en 10 mg/kg) of deferoxamine (20 tot 35 mg/kg), werd “non-inferiority” niet vastgesteld als gevolg van wanverhouding in de dosering van de twee chelatoren. Deze wanverhouding trad op omdat het patiënten op deferoxamine was toegestaan om op hun dosis vóór de studie te blijven, zelfs als deze hoger was dan de in het protocol gespecificeerde dosis. 56 patiënten onder de leeftijd van 6 jaar namen deel aan deze cruciale studie, 28 van hen kregen deferasirox dispergeerbare tabletten.

Uit preklinische en klinische onderzoeken bleek dat deferasirox, als dispergeerbare tabletten, net zo actief kon zijn als deferoxamine wanneer het gebruikt werd in een dosisverhouding van 2:1 (d.w.z. een dosis van deferasirox dispergeerbare tabletten die getalsmatig de helft was van de deferoxamine dosis). Voor deferasirox granulaat kan een dosisverhouding van 3:1 worden aangehouden (d.w.z. een dosis van deferasirox granulaat die getalsmatig een derde is van de deferoxaminedosis). Deze dosisaanbeveling was echter niet van te voren beoordeeld in de klinische studies.

Bij patiënten met ijzerconcentraties in de lever  $\geq 7$  mg Fe/g droog gewicht met verschillende zeldzame anemieën of sikkcelziekte, gaven doses van deferasirox dispergeerbare tabletten tot maximaal 20 en 30 mg/kg bovendien een afname in ijzerconcentratie in de lever en serumferritine die vergelijkbaar was met die verkregen bij patiënten met bètathalassemie.

Een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie werd uitgevoerd bij 225 patiënten met MDS (laag/int-1 risico) en transfusionele ijzerstapeling. De resultaten van deze studie suggereren dat er een positieve impact van deferasirox is op de event-vrije overleving (EFS, een samengesteld eindpunt met inbegrip van niet-fatale gebeurtenissen met betrekking tot het hart of de lever) en serumferritinespiegels. Het veiligheidsprofiel was consistent met eerdere onderzoeken bij volwassen MDS-patiënten.

In een 5-jarige observationele studie waarin 267 kinderen van 2 tot  $< 6$  jaar (bij start deelname) met transfusiegerelateerde ijzerstapeling werden behandeld met deferasirox, werden er geen klinisch betekenisvolle verschillen in het profiel van veiligheid en verdraagbaarheid van Exjade in pediatrie patiënten in de leeftijd van 2 tot  $< 6$  jaar gevonden in vergelijking met de totale volwassen en oudere pediatrie populatie, met inbegrip van verhogingen in serumcreatinine van  $> 33\%$  en boven de bovengrens van de normaalwaarde bij  $\geq 2$  opeenvolgende gelegenheden (3,1%), en stijging van alanineaminotransferase (ALAT) hoger dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (4,3%). Enkelvoudige gebeurtenissen van verhoogde ALAT en aspartaataminotransferase werden gemeld bij respectievelijk 20,0% en 8,3% van de 145 patiënten die het onderzoek voltooiden.

In een studie om de veiligheid van deferasirox filmomhulde en dispergeerbare tabletten te onderzoeken werden 173 volwassen en pediatrie patiënten met transfusie-afhankelijk thalassemie of myelodysplastisch syndroom behandeld gedurende 24 weken. Een vergelijkbaar veiligheidsprofiel werd waargenomen voor de filmomhulde en dispergeerbare tabletten.



Een open-label 1:1 gerandomiseerde studie werd uitgevoerd bij 224 pediatrische patiënten van 2 tot <18 jaar met transfusie-afhankelijke anemie en ijzerstapeling om de therapietrouw, werkzaamheid en veiligheid van de deferasirox granulaatformulering te beoordelen in vergelijking met de dispergeerbare tabletformulering. De meerderheid van de patiënten (142, 63,4%) in de studie had bètathalassemie major, 108 (48,2%) patiënten waren naïef voor ijzerchelatie-therapie (ICT) (mediane leeftijd 2 jaar, 92,6% in de leeftijd van 2 tot <10 jaar) en 116 (51,8%) waren voorbehandeld met ICT (mediane leeftijd 7,5 jaar, 71,6% van 2 tot <10 jaar) van wie 68,1% eerder deferasirox had gekregen. In de primaire analyse uitgevoerd bij ICT-naïeve patiënten na 24 weken behandeling was het therapietrouwpercentage respectievelijk 84,26% en 86,84% in de arm met deferasirox dispergeerbare tabletten en in de arm met deferasirox granulaat, zonder statistisch significant verschil. Er was ook geen statistisch significant verschil in gemiddelde veranderingen ten opzichte van baseline in serumferritine- (SF) waarden tussen de twee behandelingsarmen (-171,52 µg/l [95%-BI: -517,40, 174,36] voor dispergeerbare tabletten [DT] en 4,84 µg/l [95%-BI: -333,58, 343,27] voor de granulaatformulering, verschil tussen gemiddelden [granules – DT] 176,36 µg/l [95%-BI: -129,00, 481,72], tweezijdige p-waarde = 0,25). De studie liet geen verschil zien in therapietrouw en werkzaamheid tussen de deferasirox-granulaat- en deferasirox dispergeerbare tablet-armen op de verschillende tijdstippen (24 en 48 weken). Het veiligheidsprofiel van het granulaat en de dispergeerbare tabletformulering was over het algemeen vergelijkbaar.

Bij patiënten met niet-transfusie-afhankelijke thalassemissyndromen en ijzerstapeling werd behandeling met deferasirox dispergeerbare tabletten beoordeeld in een 1-jarige, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie. De studie vergeleek de werkzaamheid van twee verschillende regimes van deferasirox dispergeerbare tabletten (startdoseringen van 5 en 10 mg/kg/dag, 55 patiënten in iedere arm) en van passende placebo (56 patiënten). De studie includeerde 145 volwassenen en 21 pediatrische patiënten. De primaire werkzaamheidsparameter was de verandering in de ijzerconcentratie in de lever (LIC) ten opzichte van de uitgangswaarde na 12 maanden behandeling. Een van de secundaire werkzaamheidsparameters was de verandering in serumferritine tussen de uitgangswaarde en het vierde kwartiel. Bij een startdosering van 10 mg/kg/dag resulteerde deferasirox, als dispergeerbare tabletten, in reducties in indicatoren van totaal lichaamsijzer. Gemiddeld was de ijzerconcentratie in de lever gedaald met 3,80 mg Fe/g dw bij patiënten behandeld met deferasirox dispergeerbare tabletten (startdosering 10 mg/kg/dag) en verhoogd met 0,38 mg Fe/g dw bij patiënten behandeld met placebo (p<0,001). Gemiddeld was het serumferritine gedaald met 222,0 µg/l bij patiënten behandeld met deferasirox dispergeerbare tabletten (startdosering 10 mg/kg/dag) en verhoogd met 115 µg/l bij patiënten behandeld met placebo (p<0,001).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

EXJADE granulaat toont een hogere biologische beschikbaarheid vergeleken met de EXJADE dispergeerbare tabletformulering. Na aanpassing van de sterkte was de granulaatformulering (4 x 90 mg sterkte) equivalent aan EXJADE dispergeerbare tabletten (500 mg sterkte) voor wat betreft de gemiddelde oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) in nuchtere toestand. De  $C_{max}$  was verhoogd met 34% (90% BI: 27,9% - 40,3%). Uit een klinische blootstellings-/responsanalyse zijn echter geen aanwijzingen gebleken van klinisch relevante effecten als gevolg van deze verhoging.

### Absorptie

Deferasirox (dispergeerbare tabletformulering) wordt geabsorbeerd na orale toediening met een mediane tijd tot de maximale plasmaconcentratie ( $t_{max}$ ) van ongeveer 1,5 tot 4 uur. De absolute biologische beschikbaarheid (AUC) van deferasirox (dispergeerbare tabletformulering) is ongeveer 70% vergeleken met een intraveneuze dosering. De absolute biologische beschikbaarheid van de granulaatformulering is niet bepaald. De biologische beschikbaarheid van het deferasirox granulaat was 52% hoger dan die van de dispergeerbare tabletten.

Een onderzoek naar het effect van voedsel, waarbij het granulaat aan gezonde vrijwilligers werd toegediend in nuchtere toestand en met een vetarme (vetgehalte = circa 30% van de calorieën) of een vetrijke (vetgehalte >50% van de calorieën) maaltijd, toonde aan dat de AUC en  $C_{max}$  licht waren afgenomen na een vetarme maaltijd (met respectievelijk 10% en 11%). Na een vetrijke maaltijd was alleen de AUC licht verhoogd (met 18%). Er werd geen voedeffect waargenomen wanneer het granulaat toegediend werd met appelmoes of yoghurt.

#### Distributie

Deferasirox is sterk eiwitgebonden (99%) aan plasma-eiwitten, bijna uitsluitend serumalbumine, en heeft een klein verdelingsvolume van ongeveer 14 liter bij volwassenen.

#### Biotransformatie

Glucuronidering is de belangrijkste metabolische route voor deferasirox, met daaropvolgend biliare uitscheiding. Het is waarschijnlijk dat deconjugatie van glucuronidaten in de darmen en daaropvolgende reabsorptie (enterohepatische kringloop) optreedt: de toediening van colestyramine na een enkelvoudige dosis van deferasirox resulteerde in een 45% daling in deferasirox blootstelling (AUC) in een studie met gezonde vrijwilligers.

Deferasirox wordt voornamelijk geglucuronideerd door UGT1A1 en in mindere mate door UGT1A3. CYP450-gekatalyseerde (oxidatieve) metabolisme van deferasirox lijkt minimaal te zijn bij de mens (ongeveer 8%). Er is geen remming van deferasirox metabolisme door hydroxyurea *in vitro* waargenomen.

#### Eliminatie

Deferasirox en de metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden in de faeces (84% van de dosis). De renale uitscheiding van deferasirox en de metabolieten is minimaal (8% van de dosis). De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) varieert van 8 tot 16 uur. De transporters MRP2 en MXR (BCRP) zijn betrokken bij de biliare excretie van deferasirox.

#### Lineariteit/non-lineariteit

De  $C_{max}$  en  $AUC_{0-24h}$  van deferasirox nemen ongeveer lineair toe met de dosis onder steady-state condities. Na meervoudige doses nam de blootstelling toe met een accumulatiefactor van 1,3 tot 2,3.

#### Patiëntenkenmerken

##### *Pediatrie patiënten*

De totale blootstelling van adolescenten (12 tot en met 17 jaar) en kinderen (2 tot 12 jaar) aan deferasirox na enkelvoudige en meervoudige doses was lager dan die bij volwassen patiënten. Bij kinderen jonger dan 6 jaar was de blootstelling ongeveer 50% lager dan bij volwassenen. Aangezien de dosering individueel wordt aangepast op basis van de respons, is niet te verwachten dat dit klinische gevolgen heeft.

##### *Geslacht*

Vergeleken met mannen hebben vrouwen een matig lagere schijnbare klaring (17,5%) voor deferasirox. Aangezien de dosering individueel wordt aangepast op basis van de respons is niet te verwachten dat dit klinische gevolgen heeft.

##### *Oudere patiënten*

De farmacokinetiek van deferasirox is niet onderzocht bij oudere patiënten (65 jaar en ouder).

##### *Nier- of leverfunctiestoornissen*

De farmacokinetiek van deferasirox is niet onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornissen. De farmacokinetiek van deferasirox werd niet beïnvloed door levertransaminasespiegels tot maximaal 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden.

In een klinisch onderzoek, waarbij eenmalige doses van 20 mg/kg deferasirox dispergeerbare tabletten werden gegeven, was de gemiddelde blootstelling met 16% verhoogd bij proefpersonen met milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie A) en met 76% bij proefpersonen met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie B) in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie. De gemiddelde  $C_{max}$  van deferasirox bij proefpersonen met milde of matige leverinsufficiëntie was verhoogd met 22%. Bij één proefpersoon met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie C) was de blootstelling 2,8-maal verhoogd (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel. De belangrijkste bevindingen waren niertoxiciteit en lenstroebelingen (cataract). Vergelijkbare bevindingen werden waargenomen bij neonatale en juveniele dieren. De niertoxiciteit wordt beschouwd voornamelijk als gevolg van ijzertekort bij dieren die eerder geen ijzertapeling hadden.

*In vitro* genotoxiciteitstesten waren negatief (Ames-test, chromosoomaberratietest) terwijl deferasirox vorming van micronuclei *in vivo* in het beenmerg, maar niet in de lever van ratten veroorzaakte zonder ijzertapeling bij letale doses. Dergelijke effecten werden niet waargenomen bij ratten waarbij van te voren ijzertapeling was geïnduceerd. Deferasirox was niet carcinogeen wanneer het werd toegediend aan ratten in een 2-jarige studie en transgene p53<sup>+/-</sup> heterozygote muizen in een studie van 6 maanden.

Het vermogen voor reproductietoxiciteit werd beoordeeld bij ratten en konijnen. Deferasirox was niet teratogeen, maar veroorzaakte toegenomen frequentie van veranderingen van het skelet en doodgeboren pups bij ratten in hoge doseringen die ernstig toxisch waren voor de moeder die geen ijzertapeling had. Deferasirox veroorzaakte geen andere effecten op fertiliteit of reproductie.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Cellulose, microkristallijn  
Crospovidon  
Povidon  
Magnesiumstearaat  
Siliciumdioxide (colloïdaal, watervrij)  
Poloxameer

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Sachets van polyethyleentereftalaat (PET)/Aluminium/polyethyleen (PE) folie.

Eenheidsverpakkingen met 30 sachets.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 augustus 2006

Datum van laatste verlenging: 18 april 2016

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

EXJADE 90 mg, 180 mg and 360 mg filmomhulde tabletten

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Duitsland

Novartis Farmacéutica SA  
Ronda de Santa Maria 158  
08210 Barberà del Vallès, Barcelona  
Spanje

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

EXJADE 90 mg, 180 mg and 360 mg granulaat in sachet

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Duitsland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### **• Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

### **• Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder moet het Europees Geneesmiddelenbureau en het CHMP informeren over de resultaten van het surveillanceprogramma in elke lidstaat.

Voorafgaand aan de introductie van EXJADE in elke lidstaat, moet de MAH met de nationale bevoegde autoriteit overeenstemming bereiken over de inhoud en de vorm van het educatieve programma, met inbegrip van de communicatiemiddelen, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma.

Het educatieve programma is erop gericht om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten te informeren om zo de volgende risico's tot een minimum te beperken:

- Niet-naleven van de dosering en controle van biologische parameters
- Medicatiefouten als gevolg van het wisselen tussen EXJADE filmomhulde tabletten/granulaat en generieke versies van deferasirox dispergeerbare tabletten.

Het risico op medicatiefouten hangt samen met het wisselen tussen EXJADE filmomhulde tabletten/granulaat en generieke deferasirox dispergeerbare tabletformuleringen die op de markt worden gebracht door verschillende vergunninghouders, en is afhankelijk van de beschikbaarheid van deze verschillende formuleringen op nationaal niveau. De vergunninghouder moet garanderen dat in elke lidstaat waar EXJADE op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten, die naar verwachting EXJADE zullen voorschrijven, afleveren en gebruiken, worden voorzien van de volgende educatieve materialen voor de beschikbare formuleringen (bijv. EXJADE filmomhulde tabletten en EXJADE granulaat) en voor alle indicaties:

- Educatief materiaal voor artsen
- Patiënteninformatiepakket

Additionele, periodieke verspreidingen moeten worden uitgevoerd, met name na substantiële wijzigingen van de productinformatie met betrekking tot veiligheid die aanpassingen van het educatieve materiaal rechtvaardigen.

De vergunninghouder zal voor de formuleringen (filmomhulde tabletten en granulaat) duidelijk verschillende doosjes, blisterverpakkingen en tabletten gebruiken.

Het educatieve materiaal voor artsen dient te bevatten:

- Samenvatting van de Productkenmerken
- Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (inclusief de checklist voor voorschrijvers).

**De informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg** zal de volgende belangrijke onderdelen bevatten, afhankelijk van de beschikbaarheid van verschillende deferasiroxformuleringen op nationaal niveau:

- Beschrijving van de beschikbare deferasiroxformuleringen (EXJADE filmomhulde tabletten en granulaat) in de EU
  - Verschillend doseringsschema
  - Verschillende wijzen van toediening
- Een dosisomrekening van EXJADE filmomhulde tabletten/granulaat en EXJADE dispergeerbare tabletten die als referentie gebruikt kan worden bij het wisselen tussen EXJADE filmomhulde tabletten/granulaat en generieke versies van deferasirox dispergeerbare tabletten
- De aanbevolen doseringen en de regels voor het starten van de behandeling
- De noodzaak om serumferritine maandelijks te controleren
  
- Dat deferasirox serumcreatininestijgingen kan veroorzaken bij sommige patiënten
  - De noodzaak om serumcreatinine te controleren
    - Bij twee gelegenheden vóór de start van de behandeling
    - Elke week gedurende de eerste maand na start of wijziging van de behandeling
    - Hierna maandelijks
  - De noodzaak om de dosis met 10 mg/kg te verlagen, indien serumcreatinine stijgt:
    - Volwassenen: >33% boven uitgangswaarde en creatinineklaring <LLN (90 ml/min)
    - Kinderen: >ULN of creatinineklaring daalt tot <LLN bij twee opeenvolgende bezoeken.
  - De noodzaak om de behandeling te onderbreken na een dosisverlaging, indien serumcreatinine stijgt:
    - Volwassenen en kinderen: blijft >33% boven uitgangswaarde of creatinineklaring <LLN (90 ml/min)
  - De noodzaak om nierbiopsie te overwegen:
    - Wanneer serumcreatinine is gestegen en indien een andere afwijking is geconstateerd (bijvoorbeeld proteïnurie, tekenen van Fanconi-syndroom).
- Het belang van het meten van de creatinineklaring
- Kort overzicht van de meetmethoden van creatinineklaring
- Dat stijgingen in serumtransaminasen kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met EXJADE
  - De noodzaak voor leverfunctietesten vóór de behandeling, hierna maandelijks of vaker indien klinisch geïndiceerd
  - Niet voor te schrijven aan patiënten met bestaande ernstige leverziekte
  - De noodzaak om de behandeling te onderbreken indien persisterende en progressieve stijging in leverenzymen wordt opgemerkt.
- De noodzaak voor jaarlijkse gehoor- en oogtesten
- De noodzaak voor een begeleidende tabel waarin de metingen van serumcreatinine, creatinineklaring, proteïnurie, leverenzymen en ferritine, vóór de behandeling, worden benadrukt, bijvoorbeeld:

Vóór de start van de behandeling	
Serumcreatinine op dag - X	Waarde 1
Serumcreatinine op dag - Y	Waarde 2

X en Y zijn de dagen (nader te bepalen) waarop de metingen vóór de behandeling moeten worden uitgevoerd.



- Een waarschuwing over het risico op overchelatie en over de noodzaak van nauwlettende monitoring op serumferritinewaarden en nier- en leverfunctie.
- De regels voor behandeling van dosisaanpassing en -onderbreking wanneer de beoogde serumferritine +/- ijzerconcentratie in de lever bereikt is.
- Aanbevelingen voor behandeling van niet-transfusie-afhankelijke thalassemie (NTDT)-syndromen:
  - Informatie dat slechts één behandelkuur wordt aanbevolen voor NTDT-patiënten
  - Een waarschuwing betreffende de noodzaak van meer nauwgezette controle van de ijzerconcentratie in de lever en serumferritine bij pediatrische patiënten
  - Een waarschuwing met betrekking tot de op dit moment onbekende gevolgen voor de veiligheid van langdurige behandeling van pediatrische patiënten

**Het patiënteninformatiemateriaal** dient te bevatten:

- Bijsluiter
- Patiëntenboekje

Het patiëntenboekje dient de volgende belangrijke elementen te bevatten:

- Informatie over de noodzaak voor een regelmatige controle van serumcreatinine, creatinineklaring, proteïnurie, leverenzymen en ferritine, en wanneer deze controle uitgevoerd dient te worden
- Informatie waarin staat dat nierbiopsie kan worden overwogen wanneer significante nierafwijkingen optreden
- Beschikbaarheid van verschillende orale formuleringen (bijv. filmomhulde tabletten, granulaat en generieke deferasirox dispergeerbare tabletten) en de belangrijkste verschillen tussen deze formuleringen (d.w.z. verschillend doseringsschema en verschillende wijzen van toedienen, in het bijzonder met voedsel)

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): Om de langetermijnblootstelling en -veiligheid van deferasirox dispergeerbare en filmomhulde tabletten te beoordelen. De vergunninghouder moet een observationele cohortstudie uitvoeren bij pediatrische patiënten ouder dan 10 jaar met niet-transfusie-afhankelijke thalassemie bij wie deferoxamine gecontra-indiceerd of inadequaet is, op basis van een protocol dat akkoord is bevonden door het CHMP. Het klinische studierapport moet worden ingediend in	Juli 2025

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Exjade 90 mg filmomhulde tabletten

deferasirox

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 90 mg deferasirox.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

30 filmomhulde tabletten

90 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/356/011	30 filmomhulde tabletten
EU/1/06/356/012	90 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Exjade 90 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (INCLUSIEF BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Exjade 90 mg filmomhulde tabletten  
deferasirox

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 90 mg deferasirox.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

Multiverpakking: 300 (10 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/356/013

300 (10 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Exjade 90 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
TUSSENDOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Exjade 90 mg filmomhulde tabletten  
deferasirox

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 90 mg deferasirox.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

30 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet apart worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/356/013

300 (10 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Exjade 90 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Exjade 90 mg filmomhulde tabletten  
deferasirox

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Exjade 180 mg filmomhulde tabletten

deferasirox

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 180 mg deferasirox.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

30 filmomhulde tabletten

90 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/356/014	30 filmomhulde tabletten
EU/1/06/356/015	90 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Exjade 180 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (INCLUSIEF BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Exjade 180 mg filmomhulde tabletten

deferasirox

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 180 mg deferasirox.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

Multiverpakking: 300 (10 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/356/016

300 (10 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Exjade 180 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
TUSSENDOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Exjade 180 mg filmomhulde tabletten

deferasirox

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 180 mg deferasirox.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

30 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet apart worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/356/016

300 (10 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Exjade 180 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Exjade 180 mg filmomhulde tabletten  
deferasirox

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Exjade 360 mg filmomhulde tabletten

deferasirox

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 360 mg deferasirox.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

30 filmomhulde tabletten

90 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/356/017	30 filmomhulde tabletten
EU/1/06/356/018	90 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Exjade 360 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (INCLUSIEF BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Exjade 360 mg filmomhulde tabletten

deferasirox

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 360 mg deferasirox.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

Multiverpakking: 300 (10 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/356/019

300 (10 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Exjade 360 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
TUSSENDOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Exjade 360 mg filmomhulde tabletten

deferasirox

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 360 mg deferasirox.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

30 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet apart worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/356/019

300 (10 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Exjade 360 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Exjade 360 mg filmomhulde tabletten  
deferasirox

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Exjade 90 mg granulaat in sachet  
deferasirox

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke sachet bevat 90 mg deferasirox.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat in sachet

30 sachets

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiters.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/356/020                      30 sachets

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Exjade 90 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**SACHETS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Exjade 90 mg granulaat  
deferasirox  
Oraal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

162 mg

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Exjade 180 mg granulaat in sachet  
deferasirox

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke sachet bevat 180 mg deferasirox.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat in sachet

30 sachets

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/356/021                      30 sachets

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Exjade 180 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**SACHETS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Exjade 180 mg granulaat  
deferasirox  
Oraal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

324 mg

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Exjade 360 mg granulaat in sachet  
deferasirox

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke sachet bevat 360 mg deferasirox.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat in sachet

30 sachets

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiters.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/356/022                      30 sachets

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Exjade 360 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**SACHETS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Exjade 360 mg granulaat  
deferasirox  
Oraal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

648 mg

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**EXJADE 90 mg filmomhulde tabletten**  
**EXJADE 180 mg filmomhulde tabletten**  
**EXJADE 360 mg filmomhulde tabletten**  
deferasirox

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is EXJADE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is EXJADE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is EXJADE**

EXJADE bevat een werkzame stof genaamd deferasirox. Het is een ijzerchelator, dat is een geneesmiddel om de overmaat aan ijzer in het lichaam (ook ijzerstapeling genaamd) te verwijderen. Het vangt en verwijdert het overtollige ijzer, dat hierna voornamelijk via de ontlasting wordt uitgescheiden.

##### **Waarvoor wordt EXJADE gebruikt**

Herhaalde bloedtransfusies kunnen nodig zijn bij patiënten met verschillende typen bloedarmoede (bijvoorbeeld thalassemie, sikkelcelziekte of myelodysplastische syndromen (MDS)). Herhaalde bloedtransfusies kunnen echter stapeling van overtollig ijzer veroorzaken. Dit komt doordat bloed ijzer bevat en uw lichaam het teveel aan ijzer, dat u via bloedtransfusies krijgt, niet op een natuurlijke manier kan verwijderen. Bij patiënten met thalassemiësyndromen die niet afhankelijk zijn van transfusies kan na verloop van tijd ook ijzerstapeling ontstaan. Dit komt vooral door een verhoogde ijzeropname uit het voedsel als gevolg van een lage hoeveelheid bloedcellen. Na verloop van tijd kan het overtollige ijzer belangrijke organen, zoals de lever en het hart, beschadigen. Geneesmiddelen die *ijzerchelatoren* worden genoemd, worden gebruikt om het overtollige ijzer te verwijderen en het risico op orgaanschade te verlagen.

EXJADE wordt gebruikt om chronische ijzerstapeling te behandelen, die wordt veroorzaakt door veelvuldige bloedtransfusies bij patiënten van 6 jaar en ouder met bètathalassemie major.

EXJADE wordt ook gebruikt om chronische ijzerstapeling te behandelen wanneer behandeling met deferoxamine gecontra-indiceerd of ongeschikt is bij patiënten met bètathalassemie major met ijzerstapeling door occasionele bloedtransfusies, bij patiënten met andere typen bloedarmoede, en bij kinderen van 2 tot 5 jaar.

EXJADE wordt ook gebruikt voor de behandeling van patiënten van 10 jaar en ouder met ijzerstapeling gerelateerd aan hun thalassemiësyndromen, maar die niet afhankelijk zijn van transfusies, wanneer behandeling met deferoxamine gecontra-indiceerd of ongeschikt is.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als dit op u van toepassing is, **vertel het dan uw arts voordat u EXJADE inneemt.** Als u denkt dat u allergisch (overgevoelig) kunt zijn, vraag uw arts dan om advies.
- U heeft een matige of ernstige nierziekte.
- U gebruikt op dit moment een andere ijzerchelator.

### **EXJADE wordt niet aanbevolen**

- als u lijdt aan een vergevorderd stadium van myelodysplastisch syndroom (MDS; afgenomen vorming van bloedcellen door het beenmerg) of aan kanker in een vergevorderd stadium.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- wanneer u een nier- of leverprobleem heeft.
- wanneer u een hartprobleem heeft als gevolg van ijzerstapeling.
- wanneer u een opvallende daling in uw urineproductie bemerkt (verschijnsel van nierprobleem).
- wanneer u een ernstige huiduitslag krijgt, of een bemoeilijkte ademhaling en duizeligheid of zwelling die vooral in het gezicht en in de keel optreedt (verschijnselen van ernstige allergische reactie, zie ook rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”).
- wanneer u een combinatie van de volgende symptomen ervaart: huiduitslag, rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, vervelling van de huid, hoge koorts, griepachtige symptomen, opgezette lymfeklieren (verschijnselen van een ernstige huidreactie, zie ook rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”).
- wanneer u een combinatie ervaart van slaperigheid, pijn rechtsboven in de buik, geelkleuring of toegenomen geelkleuring van uw huid of ogen en donkergekleurde urine (verschijnselen van leverproblemen).
- wanneer u ervaart dat u moeite heeft met nadenken, het onthouden van informatie of het oplossen van problemen, dat u minder alert bent of een verminderd bewustzijn heeft, of dat u zich erg slaperig voelt en u weinig energie heeft (tekenen van een hoog niveau van ammoniak in uw bloed, wat mogelijk geassocieerd is met lever- of nierproblemen, zie ook rubriek 4, “Mogelijke bijwerkingen”).
- wanneer u bloed braakt en/of een zwarte ontlasting heeft.
- wanneer u vaak buikpijn ervaart, voornamelijk na het eten of na het innemen van EXJADE.
- wanneer u vaak last heeft van brandend maagzuur.
- wanneer u een laag niveau aan bloedplaatjes of witte bloedcellen heeft in uw bloedtest.
- wanneer u wazig ziet.
- wanneer u diarree heeft of braakt.

Als een van bovenstaande op u van toepassing is, vertel het dan onmiddellijk aan uw arts.

### **Controle van uw EXJADE-behandeling**

Er zullen regelmatig bloed- en urinetesten bij u worden afgenomen tijdens de behandeling. Met deze testen wordt de hoeveelheid ijzer in uw lichaam (*ferritine*bloedspiegel) gecontroleerd om te zien hoe goed EXJADE werkt. Met deze testen zullen ook uw nierfunctie (de hoeveelheid creatinine in uw bloed, aanwezigheid van eiwit in de urine) en leverfunctie (de hoeveelheid transaminasen in uw bloed) worden gecontroleerd. Uw arts kan het nodig vinden dat u een nierbiopsie ondergaat als hij/zij vermoedt dat er aanzienlijke nierschade is. U kunt ook MRI-testen (beeldvorming met magnetische resonantie) ondergaan om de hoeveelheid ijzer in uw lever te bepalen. Uw arts zal deze testen gebruiken bij het bepalen van de voor u meest geschikte dosis EXJADE. Deze testen zullen ook worden gebruikt om te bepalen wanneer u moet stoppen met het gebruik van EXJADE.

Als voorzorgsmaatregel zullen uw gezichtsvermogen en gehoor elk jaar worden getest tijdens de behandeling.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast EXJADE nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt met name voor:

- andere ijzerchelatoren, die niet mogen worden gebruikt met EXJADE,
- antacida (geneesmiddelen gebruikt om brandend maagzuur te behandelen) die aluminium bevatten en die niet mogen worden ingenomen op hetzelfde tijdstip van de dag als EXJADE,
- ciclosporine (gebruikt om te voorkomen dat het lichaam een getransplanteerd orgaan afstoot, of voor andere aandoeningen, zoals reumatoïde artritis of atopische dermatitis),
- simvastatine (gebruikt ter verlaging van cholesterol),
- bepaalde pijnstillers of ontstekingsremmende geneesmiddelen (bijv. aspirine, ibuprofen, corticosteroiden),
- orale bisfosfonaten (gebruikt ter behandeling van osteoporose),
- antistollingsmiddelen (gebruikt om bloedklontering te voorkomen of te behandelen),
- hormonale anticonceptiva (“de pil”),
- bepridil, ergotamine (gebruikt bij hartproblemen en migraine),
- repaglinide (gebruikt ter behandeling van suikerziekte),
- rifampicine (gebruikt ter behandeling van tuberculose),
- fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine (gebruikt ter behandeling van epilepsie),
- ritonavir (gebruikt ter behandeling van HIV-infectie),
- paclitaxel (gebruikt ter behandeling van kanker),
- theofylline (gebruikt ter behandeling van longziekten zoals astma),
- clozapine (gebruikt ter behandeling van psychiatrische aandoeningen zoals schizofrenie),
- tizanidine (gebruikt als een spierverslapper),
- colestyramine (gebruikt ter verlaging van cholesterolspiegels in het bloed).
- busulfan (gebruikt als behandeling voorafgaand aan transplantatie om het oorspronkelijke beenmerg vóór de transplantatie te vernietigen)
- midazolam (gebruikt om angst of slaapproblemen te verlichten).

Extra testen kunnen nodig zijn om de hoeveelheid van deze geneesmiddelen in het bloed te controleren.

### **Ouderen (65 jaar en ouder)**

EXJADE kan worden gebruikt door mensen van 65 jaar en ouder in dezelfde dosis als voor andere volwassenen. Oudere patiënten kunnen meer bijwerkingen ervaren (vooral diarree) dan jongere patiënten. Zij dienen door hun arts zorgvuldig gecontroleerd te worden op bijwerkingen die mogelijk een aanpassing van de dosering vereisen.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

EXJADE kan worden gebruikt bij kinderen en jongeren van 2 jaar en ouder die regelmatig bloedtransfusies krijgen en bij kinderen en jongeren van 10 jaar en ouder die niet regelmatig bloedtransfusies krijgen. Naarmate de patiënt groeit, zal de arts de dosis aanpassen.

EXJADE is niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 2 jaar.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

EXJADE wordt niet aanbevolen tijdens zwangerschap tenzij het duidelijk noodzakelijk is.

Als u momenteel een hormonaal anticonceptiemiddel gebruikt om zwangerschap te voorkomen, moet u een aanvullende of een andere vorm van anticonceptie (bijvoorbeeld condooms) gebruiken omdat EXJADE de effectiviteit van hormonale anticonceptiva kan verminderen.

Borstvoeding wordt niet aanbevolen tijdens behandeling met EXJADE.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Als u zich duizelig voelt na inname van EXJADE, rijd dan niet en gebruik geen gereedschap of machines totdat u zich weer normaal voelt.

### **EXJADE bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Behandeling met EXJADE zal plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van ijzerstapeling veroorzaakt door bloedtransfusies.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Hoeveel EXJADE innemen**

Voor alle patiënten geldt dat de EXJADE dosis is gerelateerd aan het lichaamsgewicht. Uw arts zal de dosis berekenen die u nodig hebt en zal u vertellen hoeveel tabletten u elke dag moet innemen.

- Aan het begin van de behandeling is de gebruikelijke dagdosering van EXJADE filmomhulde tabletten voor patiënten die regelmatig bloedtransfusies krijgen, 14 mg per kilogram lichaamsgewicht. Uw arts kan u een hogere of lagere startdosis aanbevelen op basis van uw individuele behandelingsbehoeften.
- Aan het begin van de behandeling is de gebruikelijke dagdosering van EXJADE filmomhulde tabletten voor patiënten die niet regelmatig bloedtransfusies krijgen, 7 mg per kilogram lichaamsgewicht.
- Afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling, kan uw arts de behandeling later aanpassen naar een hogere of lagere dosis.
- De maximale aanbevolen dagelijkse dosis van EXJADE filmomhulde tabletten is:
  - 28 mg per kilogram lichaamsgewicht voor patiënten die regelmatig bloedtransfusies krijgen,
  - 14 mg per kilogram lichaamsgewicht voor volwassen patiënten die niet regelmatig bloedtransfusies krijgen,
  - 7 mg per kilogram lichaamsgewicht voor kinderen en jongeren die niet regelmatig bloedtransfusies krijgen.

In sommige landen kan deferasirox beschikbaar zijn als dispergeerbare tabletten, die door andere fabrikanten worden gemaakt. Als u overschakelt van zulke dispergeerbare tabletten naar EXJADE filmomhulde tabletten zal uw dosis veranderen. Uw arts zal uitrekenen welke dosis u nodig heeft en zal u vertellen hoeveel filmomhulde tabletten u elke dag moet innemen.

### **Wanneer EXJADE innemen**

- Neem elke dag EXJADE eenmaal per dag in met een beetje water, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.
- Neem EXJADE filmomhulde tabletten in op een nuchtere maag of met een lichte maaltijd. EXJADE elke dag op hetzelfde tijdstip innemen helpt u er ook aan herinneren wanneer u uw tabletten moet innemen.

Voor patiënten die niet in staat zijn om tabletten in hun geheel door te slikken, kunnen EXJADE filmomhulde tabletten worden verpulverd en worden ingenomen door de volledige dosis op zacht voedsel zoals yoghurt of appelmoes (gepureerde appel) te strooien. Het voedsel moet onmiddellijk en volledig worden ingenomen. Bewaar het niet voor later gebruik.

### **Hoelang EXJADE innemen**

**Ga door met het dagelijks innemen van EXJADE zolang uw arts u dat vraagt.** Dit is een langetermijnbehandeling die mogelijk maanden of jaren zal duren. Uw arts zal regelmatig uw toestand controleren om te zien of de behandeling het gewenste effect heeft (zie ook rubriek 2: “Controle van uw EXJADE-behandeling”).

Indien u vragen heeft over hoelang u EXJADE moet innemen, raadpleeg dan uw arts.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u te veel EXJADE heeft ingenomen of als iemand anders uw tabletten per ongeluk heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of het ziekenhuis voor advies. Laat de arts de verpakking van de tabletten zien. Dringende medische behandeling kan nodig zijn. U kunt last krijgen van buikpijn, diarree, misselijkheid en braken en nier- of leverproblemen die ernstig kunnen zijn.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis vergeet, neem deze dan zo gauw u het zich herinnert op dezelfde dag. Neem uw volgende dosis zoals gepland. Neem geen dubbele dosis op de volgende dag om een vergeten tablet in te halen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van EXJADE tenzij uw arts u dat heeft gevraagd. Als u stopt met het gebruik, zal de overmaat ijzer niet langer worden verwijderd uit uw lichaam (zie ook bovenstaande rubriek “Hoelang EXJADE innemen”).

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meeste bijwerkingen zijn mild tot matig van aard en zullen in het algemeen na enkele dagen tot enkele weken behandeling verdwijnen.

### **Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en hebben onmiddellijk medische zorg nodig.**

*Deze bijwerkingen treden soms (dat wil zeggen bij maximaal 1 op de 100 mensen) of zelden (dat wil zeggen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen) op.*

- Als u een ernstige huiduitslag krijgt, of een bemoeilijkte ademhaling en duizeligheid of zwelling die vooral in het gezicht en in de keel optreedt (verschijnselen van een ernstige allergische reactie),
- Als u een combinatie van de volgende symptomen ervaart: huiduitslag, rode huid, blaarvorming op de lippen, ogen of mond, vervelling van de huid, hoge koorts, griepachtige symptomen, opgezette lymfeklieren (verschijnselen van ernstige huidreacties),
- Als u een opvallende daling in de urineproductie opmerkt (verschijnsel van een nierprobleem),
- Als u een combinatie ervaart van slaperigheid, pijn rechtsboven in de buik, geelkleuring of toegenomen geelkleuring van uw huid of ogen en donkergekleurde urine (verschijnselen van leverproblemen),
- Wanneer u ervaart dat u moeite heeft met nadenken, het onthouden van informatie of het oplossen van problemen, dat u minder alert bent of een verminderd bewustzijn heeft, of dat u zich erg slaperig voelt en u weinig energie heeft (tekenen van een hoog niveau van ammoniak in uw bloed, wat mogelijk geassocieerd is met lever- of nierproblemen en kan leiden tot een verandering in uw hersenfunctie),
- Als u bloed braakt en/of een zwarte ontlasting heeft,
- Als u vaak buikpijn ervaart, voornamelijk na het eten of na het innemen van EXJADE,
- Als u vaak last heeft van brandend maagzuur,
- Als u gedeeltelijk verlies van gezichtsvermogen ervaart,
- Als u last heeft van ernstige pijn in de bovenbuik (pancreatitis),

**stop dan met het gebruik van dit geneesmiddel en vertel dit onmiddellijk aan uw arts.**

### **Sommige bijwerkingen kunnen ernstig worden.**

*Deze bijwerkingen treden soms op.*

- Als u wazig of troebel ziet,
- Als u minder gaat horen,

**raadpleeg dan uw arts zo snel mogelijk.**

### **Overige bijwerkingen**

*Zeer vaak (dat wil zeggen bij meer dan 1 op de 10 mensen)*

- Stoornis in nierfunctietesten.

*Vaak (dat wil zeggen bij maximaal 1 op de 10 mensen)*

- Aandoeningen van het maag-darmstelsel, zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, opgeblazen gevoel, verstopping, indigestie
- Huiduitslag
- Hoofdpijn
- Afwijkende leverfunctietesten
- Jeuk
- Afwijkende urinetest (eiwit in de urine)

Als één of meerdere van deze bijwerkingen bij u optreedt, raadpleeg dan uw arts.

*Soms (dat wil zeggen bij maximaal 1 op de 100 mensen)*

- Duizeligheid
- Koorts
- Keelpijn
- Zwelling van armen of benen
- Kleurverandering van de huid
- Angst
- Slaapstoornissen
- Moeheid

Als één of meerdere van deze bijwerkingen bij u optreden, raadpleeg dan uw arts.

### **Frequentie niet bekend** (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Een verlaging in het aantal cellen dat betrokken is bij de bloedstolling (trombocytopenie), in het aantal rode bloedcellen (verergering anemie), in het aantal witte bloedcellen (neutropenie) of in het aantal van alle soorten bloedcellen (pancytopenie)
- Haaruitval
- Nierstenen
- Kleine hoeveelheid urine
- Scheurtje in de maag- of darmwand dat pijnlijk kan zijn en misselijkheid kan veroorzaken
- Ernstige pijn in de bovenbuik (pancreatitis)
- Abnormaal zuurgehalte in het bloed

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.



## 5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Gebruik geen verpakking die beschadigd is of tekenen van vervalsing vertoont.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is deferasirox.

Elke filmomhulde tablet EXJADE 90 mg bevat 90 mg deferasirox.

Elke filmomhulde tablet EXJADE 180 mg bevat 180 mg deferasirox.

Elke filmomhulde tablet EXJADE 360 mg bevat 360 mg deferasirox.

De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose; crospovidon; povidon; magnesiumstearaat; siliciumdioxide (colloïdaal, watervrij) en poloxameer. De tabletomhulling bevat: hypromellose; titaandioxide (E171); macrogol (4000); talk; indigokarmijn aluminiumlak (E132).

### Hoe ziet EXJADE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

EXJADE is beschikbaar als filmomhulde tabletten. De filmomhulde tabletten zijn ovaal en dubbelbol.

- EXJADE 90 mg filmomhulde tabletten zijn lichtblauw en gestempeld met “90” op de ene zijde en “NVR” op de andere zijde.
- EXJADE 180 mg filmomhulde tabletten zijn middenblauw en gestempeld met “180” op de ene zijde en “NVR” op de andere zijde.
- EXJADE 360 mg filmomhulde tabletten zijn donkerblauw en gestempeld met “360” op de ene zijde en “NVR” op de andere zijde.

Elke blisterverpakking bevat 30 of 90 filmomhulde tabletten. De multiverpakkingen bevatten 300 (10 verpakkingen met 30) filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten of sterktes in uw land verkrijgbaar zijn.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Duitsland

Novartis Farmacéutica SA  
Ronda de Santa Maria 158  
08210 Barberà del Vallès, Barcelona  
Spanje

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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

**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

**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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**EXJADE 90 mg granulaat in sachet**  
**EXJADE 180 mg granulaat in sachet**  
**EXJADE 360 mg granulaat in sachet**  
deferasirox

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is EXJADE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is EXJADE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

#### **Wat is EXJADE**

EXJADE bevat een werkzame stof genaamd deferasirox. Het is een ijzerchelator, dat is een geneesmiddel om de overmaat aan ijzer in het lichaam (ook ijzerstapeling genaamd) te verwijderen. Het vangt en verwijdert het overtollige ijzer, dat hierna voornamelijk via de ontlasting wordt uitgescheiden.

#### **Waarvoor wordt EXJADE gebruikt**

Herhaalde bloedtransfusies kunnen nodig zijn bij patiënten met verschillende typen bloedarmoede (bijvoorbeeld thalassemie, sikkelcelziekte of myelodysplastische syndromen (MDS)). Herhaalde bloedtransfusies kunnen echter stapeling van overtollig ijzer veroorzaken. Dit komt doordat bloed ijzer bevat en uw lichaam het teveel aan ijzer, dat u via bloedtransfusies krijgt, niet op een natuurlijke manier kan verwijderen. Bij patiënten met thalassemiësyndromen die niet afhankelijk zijn van transfusies kan na verloop van tijd ook ijzerstapeling ontstaan. Dit komt vooral door een verhoogde ijzeropname uit het voedsel als gevolg van een lage hoeveelheid bloedcellen. Na verloop van tijd kan het overtollige ijzer belangrijke organen, zoals de lever en het hart, beschadigen. Geneesmiddelen die *ijzerchelatoren* worden genoemd, worden gebruikt om het overtollige ijzer te verwijderen en het risico op orgaanschade te verlagen.

EXJADE wordt gebruikt om chronische ijzerstapeling te behandelen, die wordt veroorzaakt door veelvuldige bloedtransfusies bij patiënten van 6 jaar en ouder met bètathalassemie major.

EXJADE wordt ook gebruikt om chronische ijzerstapeling te behandelen wanneer behandeling met deferoxamine gecontra-indiceerd of ongeschikt is bij patiënten met bètathalassemie major met ijzerstapeling door occasionele bloedtransfusies, bij patiënten met andere typen bloedarmoede, en bij kinderen van 2 tot 5 jaar.

EXJADE wordt ook gebruikt voor de behandeling van patiënten van 10 jaar en ouder met ijzerstapeling gerelateerd aan hun thalassemiësyndromen, maar die niet afhankelijk zijn van transfusies, wanneer behandeling met deferoxamine gecontra-indiceerd of ongeschikt is.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als dit op u van toepassing is, **vertel het dan uw arts voordat u EXJADE inneemt.** Als u denkt dat u allergisch (overgevoelig) kunt zijn, vraag uw arts dan om advies.
- U heeft een matige of ernstige nierziekte.
- U gebruikt op dit moment een andere ijzerchelator.

### **EXJADE wordt niet aanbevolen**

- als u lijdt aan een vergevorderd stadium van myelodysplastisch syndroom (MDS; afgenomen vorming van bloedcellen door het beenmerg) of aan kanker in een vergevorderd stadium.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- wanneer u een nier- of leverprobleem heeft.
- wanneer u een hartprobleem heeft als gevolg van ijzerstapeling.
- wanneer u een opvallende daling in uw urineproductie bemerkt (verschijnsel van nierprobleem).
- wanneer u een ernstige huiduitslag krijgt, of een bemoeilijkte ademhaling en duizeligheid of zwelling die vooral in het gezicht en in de keel optreedt (verschijnselen van ernstige allergische reactie, zie ook rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”).
- wanneer u een combinatie van de volgende symptomen ervaart: huiduitslag, rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, vervelling van de huid, hoge koorts, griepachtige symptomen, opgezette lymfeklieren (verschijnselen van een ernstige huidreactie, zie ook rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”).
- wanneer u een combinatie ervaart van slaperigheid, pijn rechtsboven in de buik, geelkleuring of toegenomen geelkleuring van uw huid of ogen en donkergekleurde urine (verschijnselen van leverproblemen).
- wanneer u ervaart dat u moeite heeft met nadenken, het onthouden van informatie of het oplossen van problemen, dat u minder alert bent of een verminderd bewustzijn heeft, of dat u zich erg slaperig voelt en u weinig energie heeft (tekenen van een hoog niveau van ammoniak in uw bloed, wat mogelijk geassocieerd is met lever- of nierproblemen, zie ook rubriek 4, “Mogelijke bijwerkingen”).
- wanneer u bloed braakt en/of een zwarte ontlasting heeft.
- wanneer u vaak buikpijn ervaart, voornamelijk na het eten of na het innemen van EXJADE.
- wanneer u vaak last heeft van brandend maagzuur.
- wanneer u een laag niveau aan bloedplaatjes of witte bloedcellen heeft in uw bloedtest.
- wanneer u wazig ziet.
- wanneer u diarree heeft of braakt.

Als een van bovenstaande op u van toepassing is, vertel het dan onmiddellijk aan uw arts.

### **Controle van uw EXJADE-behandeling**

Er zullen regelmatig bloed- en urinetesten bij u worden afgenomen tijdens de behandeling. Met deze testen wordt de hoeveelheid ijzer in uw lichaam (*ferritine*bloedspiegel) gecontroleerd om te zien hoe goed EXJADE werkt. Met deze testen zullen ook uw nierfunctie (de hoeveelheid creatinine in uw bloed, aanwezigheid van eiwit in de urine) en leverfunctie (de hoeveelheid transaminasen in uw bloed) worden gecontroleerd. Uw arts kan het nodig vinden dat u een nierbiopsie ondergaat als hij/zij vermoedt dat er aanzienlijke nierschade is. U kunt ook MRI-testen (beeldvorming met magnetische resonantie) ondergaan om de hoeveelheid ijzer in uw lever te bepalen. Uw arts zal deze testen gebruiken bij het bepalen van de voor u meest geschikte dosis EXJADE. Deze testen zullen ook worden gebruikt om te bepalen wanneer u moet stoppen met het gebruik van EXJADE.

Als voorzorgsmaatregel zullen uw gezichtsvermogen en gehoor elk jaar worden getest tijdens de behandeling.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast EXJADE nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt met name voor:

- andere ijzerchelatoren, die niet mogen worden gebruikt met EXJADE,
- antacida (geneesmiddelen gebruikt om brandend maagzuur te behandelen) die aluminium bevatten en die niet mogen worden ingenomen op hetzelfde tijdstip van de dag als EXJADE,
- ciclosporine (gebruikt om te voorkomen dat het lichaam een getransplanteerd orgaan afstoot, of voor andere aandoeningen, zoals reumatoïde artritis of atopische dermatitis),
- simvastatine (gebruikt ter verlaging van cholesterol),
- bepaalde pijnstillers of ontstekingsremmende geneesmiddelen (bijv. aspirine, ibuprofen, corticosteroiden),
- orale bisfosfonaten (gebruikt ter behandeling van osteoporose),
- antistollingsmiddelen (gebruikt om bloedklontering te voorkomen of te behandelen),
- hormonale anticonceptiva (“de pil”),
- bepridil, ergotamine (gebruikt bij hartproblemen en migraine),
- repaglinide (gebruikt ter behandeling van suikerziekte),
- rifampicine (gebruikt ter behandeling van tuberculose),
- fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine (gebruikt ter behandeling van epilepsie),
- ritonavir (gebruikt ter behandeling van HIV-infectie),
- paclitaxel (gebruikt ter behandeling van kanker),
- theofylline (gebruikt ter behandeling van longziekten zoals astma),
- clozapine (gebruikt ter behandeling van psychiatrische aandoeningen zoals schizofrenie),
- tizanidine (gebruikt als een spierverslapper),
- colestyramine (gebruikt ter verlaging van cholesterolspiegels in het bloed).
- busulfan (gebruikt als behandeling voorafgaand aan transplantatie om het oorspronkelijke beenmerg vóór de transplantatie te vernietigen)
- midazolam (gebruikt om angst of slaapproblemen te verlichten).

Extra testen kunnen nodig zijn om de hoeveelheid van deze geneesmiddelen in het bloed te controleren.

### **Ouderen (65 jaar en ouder)**

EXJADE kan worden gebruikt door mensen van 65 jaar en ouder in dezelfde dosis als voor andere volwassenen. Oudere patiënten kunnen meer bijwerkingen ervaren (vooral diarree) dan jongere patiënten. Zij dienen door hun arts zorgvuldig gecontroleerd te worden op bijwerkingen die mogelijk een aanpassing van de dosering vereisen.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

EXJADE kan worden gebruikt bij kinderen en jongeren van 2 jaar en ouder die regelmatig bloedtransfusies krijgen en bij kinderen en jongeren van 10 jaar en ouder die niet regelmatig bloedtransfusies krijgen. Naarmate de patiënt groeit, zal de arts de dosis aanpassen.

EXJADE is niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 2 jaar.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

EXJADE wordt niet aanbevolen tijdens zwangerschap tenzij het duidelijk noodzakelijk is.

Als u momenteel een hormonaal anticonceptiemiddel gebruikt om zwangerschap te voorkomen, moet u een aanvullende of een andere vorm van anticonceptie (bijvoorbeeld condooms) gebruiken omdat EXJADE de effectiviteit van hormonale anticonceptiva kan verminderen.

Borstvoeding wordt niet aanbevolen tijdens behandeling met EXJADE.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Als u zich duizelig voelt na inname van EXJADE, rijd dan niet en gebruik geen gereedschap of machines totdat u zich weer normaal voelt.

### **EXJADE bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per sachet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Behandeling met EXJADE zal plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van ijzerstapeling veroorzaakt door bloedtransfusies.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Hoeveel EXJADE innemen**

Voor alle patiënten geldt dat de EXJADE dosis is gerelateerd aan het lichaamsgewicht. Uw arts zal de dosis berekenen die u nodig heeft en zal u vertellen hoeveel sachets u elke dag moet innemen.

- Aan het begin van de behandeling is de gebruikelijke dagdosering van EXJADE granulaat voor patiënten die regelmatig bloedtransfusies krijgen, 14 mg per kilogram lichaamsgewicht. Uw arts kan u een hogere of lagere startdosis aanbevelen op basis van uw individuele behandelingsbehoeften.
- Aan het begin van de behandeling is de gebruikelijke dagdosering van EXJADE granulaat voor patiënten die niet regelmatig bloedtransfusies krijgen, 7 mg per kilogram lichaamsgewicht.
- Afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling, kan uw arts de behandeling later aanpassen naar een hogere of lagere dosis.
- De maximale aanbevolen dagelijkse dosis van EXJADE granulaat is:
  - 28 mg per kilogram lichaamsgewicht voor patiënten die regelmatig bloedtransfusies krijgen,
  - 14 mg per kilogram lichaamsgewicht voor volwassen patiënten die niet regelmatig bloedtransfusies krijgen,
  - 7 mg per kilogram lichaamsgewicht voor kinderen en jongeren die niet regelmatig bloedtransfusies krijgen.

In sommige landen kan deferasirox beschikbaar zijn als dispergeerbare tabletten, die door andere fabrikanten worden gemaakt. Als u overschakelt van zulke dispergeerbare tabletten naar EXJADE granulaat zal uw dosis veranderen. Uw arts zal uitrekenen welke dosis u nodig heeft en zal u vertellen hoeveel granulaat u elke dag moet innemen.

### **Wanneer EXJADE innemen**

- Neem elke dag EXJADE eenmaal per dag in op ongeveer hetzelfde tijdstip.
- Neem EXJADE granulaat in met of zonder een lichte maaltijd.

EXJADE elke dag op hetzelfde tijdstip innemen helpt u er ook aan herinneren wanneer u uw geneesmiddel moet innemen.

EXJADE granulaat moet worden ingenomen door de volledige dosis op zacht voedsel zoals yoghurt of appelmoes (gepureerde appel) te strooien. Het voedsel moet onmiddellijk en volledig worden ingenomen. Bewaar het niet voor later gebruik.

### **Hoelang EXJADE innemen**

**Ga door met het dagelijks innemen van EXJADE zolang uw arts u dat vraagt.** Dit is een langetermijnbehandeling die mogelijk maanden of jaren zal duren. Uw arts zal regelmatig uw toestand controleren om te zien of de behandeling het gewenste effect heeft (zie ook rubriek 2: “Controle van uw EXJADE-behandeling”).

Indien u vragen heeft over hoelang u EXJADE moet innemen, raadpleeg dan uw arts.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u te veel EXJADE heeft ingenomen of als iemand anders uw granulaat per ongeluk heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of het ziekenhuis voor advies. Laat de arts de verpakking van het granulaat zien. Dringende medische behandeling kan nodig zijn. U kunt last krijgen van buikpijn, diarree, misselijkheid en braken en nier- of leverproblemen die ernstig kunnen zijn.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis vergeet, neem deze dan zo gauw u het zich herinnert op dezelfde dag. Neem uw volgende dosis zoals gepland. Neem geen dubbele dosis op de volgende dag om het vergeten granulaat in te halen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van EXJADE tenzij uw arts u dat heeft gevraagd. Als u stopt met het gebruik, zal de overmaat ijzer niet langer worden verwijderd uit uw lichaam (zie ook bovenstaande rubriek “Hoelang EXJADE innemen”).

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meeste bijwerkingen zijn mild tot matig van aard en zullen in het algemeen na enkele dagen tot enkele weken behandeling verdwijnen.

### **Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en hebben onmiddellijk medische zorg nodig.**

*Deze bijwerkingen treden soms (dat wil zeggen bij maximaal 1 op de 100 mensen) of zelden (dat wil zeggen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen) op.*

- Als u een ernstige huiduitslag krijgt, of een bemoeilijkte ademhaling en duizeligheid of zwelling die vooral in het gezicht en in de keel optreedt (verschijnselen van een ernstige allergische reactie),
- Als u een combinatie van de volgende symptomen ervaart: huiduitslag, rode huid, blaarvorming op de lippen, ogen of mond, vervelling van de huid, hoge koorts, griepachtige symptomen, opgezette lymfeklieren (verschijnselen van ernstige huidreacties),
- Als u een opvallende daling in de urineproductie opmerkt (verschijnsel van een nierprobleem),
- Als u een combinatie ervaart van slaperigheid, pijn rechtsboven in de buik, geelkleuring of toegenomen geelkleuring van uw huid of ogen en donkergekleurde urine (verschijnselen van leverproblemen),
- Wanneer u ervaart dat u moeite heeft met nadenken, het onthouden van informatie of het oplossen van problemen, dat u minder alert bent of een verminderd bewustzijn heeft, of dat u zich erg slaperig voelt en u weinig energie heeft (tekenen van een hoog niveau van ammoniak in uw bloed, wat mogelijk geassocieerd is met lever- of nierproblemen en kan leiden tot een verandering in uw hersenfunctie),
- Als u bloed braakt en/of een zwarte ontlasting heeft,
- Als u vaak buikpijn ervaart, voornamelijk na het eten of na het innemen van EXJADE,
- Als u vaak last heeft van brandend maagzuur,
- Als u gedeeltelijk verlies van gezichtsvermogen ervaart,
- Als u last heeft van ernstige pijn in de bovenbuik (pancreatitis),

**stop dan met het gebruik van dit geneesmiddel en vertel dit onmiddellijk aan uw arts.**



### **Sommige bijwerkingen kunnen ernstig worden.**

*Deze bijwerkingen treden soms op.*

- Als u wazig of troebel ziet,
- Als u minder gaat horen,

**raadpleeg dan uw arts zo snel mogelijk.**

### **Overige bijwerkingen**

*Zeer vaak (dat wil zeggen bij meer dan 1 op de 10 mensen)*

- Stoornis in nierfunctietesten.

*Vaak (dat wil zeggen bij maximaal 1 op de 10 mensen)*

- Aandoeningen van het maag-darmstelsel, zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, opgeblazen gevoel, verstopping, indigestie
- Huiduitslag
- Hoofdpijn
- Afwijkende leverfunctietesten
- Jeuk
- Afwijkende urinetest (eiwit in de urine)

Als één of meerdere van deze bijwerkingen bij u optreedt, raadpleeg dan uw arts.

*Soms (dat wil zeggen bij maximaal 1 op de 100 mensen)*

- Duizeligheid
- Koorts
- Keelpijn
- Zwelling van armen of benen
- Kleurverandering van de huid
- Angst
- Slaapstoornissen
- Moeheid

Als één of meerdere van deze bijwerkingen bij u optreden, raadpleeg dan uw arts.

### **Frequentie niet bekend** (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Een verlaging in het aantal cellen dat betrokken is bij de bloedstolling (trombocytopenie), in het aantal rode bloedcellen (verergering anemie), in het aantal witte bloedcellen (neutropenie) of in het aantal van alle soorten bloedcellen (pancytopenie)
- Haaruitval
- Nierstenen
- Kleine hoeveelheid urine
- Scheurtje in de maag- of darmwand dat pijnlijk kan zijn en misselijkheid kan veroorzaken
- Ernstige pijn in de bovenbuik (pancreatitis)
- Abnormaal zuurgehalte in het bloed

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de sachet en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Gebruik geen verpakking die beschadigd is of tekenen van vervalsing vertoont.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is deferasirox.

- Elk sachet EXJADE 90 mg granulaat bevat 90 mg deferasirox.
- Elk sachet EXJADE 180 mg granulaat bevat 180 mg deferasirox.
- Elk sachet EXJADE 360 mg granulaat bevat 360 mg deferasirox.

De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose; crospovidon; povidon; magnesiumstearaat; siliciumdioxide (colloïdaal, watervrij) en poloxameer.

### Hoe ziet EXJADE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

EXJADE granulaat is beschikbaar als een wit tot bijna wit granulaat in sachets.

Elke verpakking bevat 30 sachets.

Het is mogelijk dat niet alle sterktes in uw land verkrijgbaar zijn.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.