

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

EXJADE 125 mg dispergerbare tablett
EXJADE 250 mg dispergerbare tablett
EXJADE 500 mg dispergerbare tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

EXJADE 125 mg dispergerbare tablett

Hver dispergerbar tablett inneholder 125 mg deferasiroks (deferasirox) som virkestoff.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver dispergerbar tablett inneholder 136 mg laktose.

EXJADE 250 mg dispergerbare tablett

Hver dispergerbar tablett inneholder 250 mg deferasiroks (deferasirox) som virkestoff.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver dispergerbar tablett inneholder 272 mg laktose.

EXJADE 500 mg dispergerbare tablett

Hver dispergerbar tablett inneholder 500 mg deferasiroks (deferasirox) som virkestoff.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver dispergerbar tablett inneholder 544 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Dispergerbar tablett

EXJADE 125 mg dispergerbare tablett

Hvite til lysegule, runde, flate tablett med skrå kanter og trykk (NVR på den ene siden og J 125 på den andre). Omtrentlige dimensjoner på tablett er 12 mm x 3,6 mm.

EXJADE 250 mg dispergerbare tablett

Hvite til lysegule, runde, flate tablett med skrå kanter og trykk (NVR på den ene siden og J 250 på den andre). Omtrentlige dimensjoner på tablett er 15 mm x 4,7 mm.

EXJADE 500 mg dispergerbare tablett

Hvite til lysegule, runde, flate tablett med skrå kanter og trykk (NVR på den ene siden og J 500 på den andre). Omtrentlige dimensjoner på tablett er 20 mm x 5,6 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

EXJADE er indisert ved behandling av kronisk jernoverskudd etter hyppige blodoverføringer (≥ 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat) hos pasienter i alderen 6 år og eldre med beta-talassemi major.

EXJADE er også indisert ved behandling av kronisk jernoverskudd etter blodoverføringer når deferoksaminbehandling er kontraindisert eller utilstrekkelig hos følgende pasientgrupper:

- pediatriske pasienter, i alderen 2 til 5 år, med beta-talassemi major med jernoverskudd på grunn av hyppige blodoverføringer (≥ 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat),
- voksne og pediatriske pasienter i alderen 2 år og eldre, med beta-talassemi major med jernoverskudd på grunn av sjeldne blodoverføringer (< 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat),
- voksne og pediatriske pasienter, i alderen 2 år og eldre, med andre anemier.

EXJADE er også indisert ved kronisk jernoverskudd som krever chelaterende behandling når deferoksaminbehandling er kontraindisert eller utilstrekkelig hos pasienter i alderen 10 år og eldre med ikke-transfusjonsavhengig talassemi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med EXJADE bør startes opp og vedlikeholdes av leger med erfaring i behandling av kronisk jernoverskudd.

Dosering

Jernoverskudd etter blodoverføring

Det anbefales at behandlingen startes etter overføring av ca. 20 enheter (tilnærmet 100 ml/kg) av erytrocyttkonsentrat (SAG), eller når klinisk overvåking viser at det er jernoverskudd (f.eks. serumferritin > 1000 μ g/l). Doser (i mg/kg) må beregnes og avrundes til nærmeste hele tablettstørrelse.

Målene med jern-chelaterende behandling er å fjerne mengden jern som administreres ved overføringer, og ved behov, å redusere de eksisterende jernlagrene.

Ved bytte fra filmdrasjerte tabletter/granulat til dispergerbare tabletter, bør dosen av dispergerbare tabletter være 40 % høyere enn dosen av filmdrasjerte tabletter/granulat, avrundet til nærmeste hele tablett.

Tilsvarende doser for de ulike formuleringene er vist i tabellen nedenfor.

Tabell 1 Anbefalte doser ved jernoverskudd etter blodoverføring

	Filmbrasjerte tabletter/granulat	Dispergerbare tabletter	Blod- overføringer	Serum ferritin
Startdose	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag	Etter 20 enheter (ca. 100 ml/kg) SAG	el. > 1000 µg/l
Alternative startdoser	21 mg/kg/dag	30 mg/kg/dag	> 14 ml/kg/mnd SAG (ca. > 4 enheter/mnd for en voksen)	
	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag	< 7 ml/kg/mnd SAG (ca. < 2 enheter/mnd for en voksen)	
Pasienter med god respons på deferoksamin	En tredjedel av deferoksamindosen	Halvparten av deferoksamindosen		
Monitorering				Månedlig
Målområde				500-1000 µg/l
Justerings- trinn (hver 3.- 6. måned)	Økning			> 2500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/dag Opptil 28 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag Opptil 40 mg/kg/dag		
	Reduksjon			< 2500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/dag Hos pasienter behandlet med > 21 mg/kg/dag - Når målet er oppnådd	5-10 mg/kg/dag Hos pasienter behandlet med >30 mg/kg/dag		
Maksimal dose	28 mg/kg/dag	40 mg/kg/dag		500-1000 µg/l
Vurder avbrudd				< 500 µg/l

Startdose

Anbefalt daglig startdose for EXJADE dispergerbare tabletter er 20 mg/kg kroppsvekt.

En daglig startdose på 30 mg/kg kan vurderes hos pasienter som trenger reduksjon av forhøyet jernnivå i kroppen og som også får mer enn 14 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat (ca. >4 enheter/måned til en voksen).

En daglig startdose på 10 mg/kg kan vurderes hos pasienter som ikke trenger reduksjon av forhøyede jernnivåer i kroppen og som også får mindre enn 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat (ca. <2 enheter/måned til en voksen). Pasientens respons må overvåkes og doseøkning bør vurderes dersom tilstrekkelig effekt ikke oppnås (se pkt. 5.1).

For pasienter som allerede er godt behandlet med deferoxamin, kan man vurdere en startdose av EXJADE dispergerbare tabletter som er halvparten (numerisk) av deferoxamin-dosen (f.eks. en pasient som får 40 mg/kg/dag av deferoxamin 5 dager i uken (eller tilsvarende) kan bytte over til en daglig startdose på 20 mg/kg/dag av EXJADE dispergerbare tabletter). Når dette resulterer i en daglig dose på mindre enn 20 mg/kg kroppsvekt, må pasientens respons monitoreres, og doseøkning bør vurderes dersom tilstrekkelig effekt ikke oppnås (se pkt. 5.1).

Dosejustering

Det anbefales at serumferritin kontrolleres hver måned og at dosen EXJADE, basert på utviklingen i serumferritin, om nødvendig justeres hver 3. til 6. måned. Dosejusteringer kan gjøres i trinn på 5 til 10 mg/kg og skal tilpasses den individuelle pasientens respons og terapeutiske mål (vedlikehold eller reduksjon av jernlagre). Hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med doser på 30 mg/kg (f.eks. serumferritinnivå vedvarende over 2500 µg/l og som ikke viser en synkende trend over tid) kan doser opp til 40 mg/kg vurderes. Det er foreløpig begrenset mengde langtidsdata på sikkerhet og effekt ved EXJADE dispergerbar tablett-dose over 30 mg/kg (264 pasienter ble fulgt i gjennomsnitt ett år etter doseøkning). Hvis kontroll av hemosiderose er veldig dårlig ved doser opp til 30 mg/kg er det mulig at en ytterligere økning (til maksimum 40 mg/kg) ikke gir tilfredsstillende kontroll og andre behandlingsalternativ bør vurderes. Dersom tilfredsstillende kontroll ikke oppnås ved doser over 30 mg/kg bør ikke behandling med denne dosen fortsette og andre behandlingsalternativ bør vurderes når det er mulig. Doser over 40 mg/kg anbefales ikke, da det kun er begrenset erfaring med doser på dette nivået.

Hos pasienter behandlet med doser over 30 mg/kg bør en dosereduksjon i trinn på 5 til 10 mg/kg vurderes når man har oppnådd kontroll (f.eks. serumferritinnivåer vedvarende under 2500 µg/l og som viser en synkende trend over tid). Hos pasienter der man har nådd målet for serumferritinnivå (vanligvis mellom 500 og 1000 µg/l), bør dosereduksjon i trinn på 5 til 10 mg/kg vurderes for å opprettholde serumferritinnivå innen målområdet. Dersom serumferritin vedvarende er lavere enn 500 µg/l, bør det vurderes å avbryte behandlingen (se pkt. 4.4).

Ikke-transfusjonsavhengig talassemi

Chelaterende behandling bør kun startes opp dersom jernoverskudd er påvist (jernkonsentrasjon i leveren [LIC] ≥ 5 mg Fe/g tørrvekt [dw] eller vedvarende serumferritin >800 µg/l). LIC er den anbefalte metoden for påvisning av jernoverskudd og bør brukes hvis tilgjengelig. Forsiktighet bør utvises ved chelaterende behandling for å redusere risikoen for at det bindes for mye jern hos alle pasienter.

Ved bytte fra filmdrasjerte tabletter/granulat til dispergerbare tabletter, bør dosen av dispergerbare tabletter være 40 % høyere enn dosen av filmdrasjerte tabletter/granulat, avrundet til nærmeste hele tablett.

Tilsvarende doser for de ulike formuleringene er vist i tabellen nedenfor.

Tabell 2 Anbefalte doser ved ikke-transfusjonavhengig talassemi

	Filmdrasjerte tabletter/granulat	Dispergerbare tabletter	Jern- konsentrasjon i lever (LIC)*	Serum ferritin
Startdose	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag	≥ 5 mg Fe/g dw	el. > 800 μ g/l
Monitorering				Månedlig
Justerings- trinn	Økning		≥ 7 mg Fe/g dw	el. > 2000 μ g/l
(hver	3,5 - 7 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag		
3.- 6. måned)	Reduksjon		< 7 mg Fe/g dw	el. ≤ 2000 μ g/l
	3,5 - 7 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag		
Maksimal dose	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag		
	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag		
	For voksne		ikke bestemt	og ≤ 2000 μ g/l
	For pediatriske pasienter			
Avbrudd			< 3 mg Fe/g dw	el.r < 300 μg/l
Gjentatt behandling	Anbefales ikke			

*LIC er den anbefalte metoden for å bestemme jernoverskudd.

Startdose

Anbefalt daglig startdose for EXJADE dispergerbare tabletter hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi er 10 mg/kg kroppsvekt.

Dosejustering

Det anbefales at serumferritin kontrolleres hver måned. Etter hver 3. til 6. måned med behandling bør en doseøkning i trinn på 5 til 10 mg/kg vurderes dersom pasientens LIC er ≥ 7 mg Fe/g dw eller dersom serumferritin er vedvarende > 2000 μ g/l og ikke viser en synkende trend og pasienten tolererer legemidlet godt. Doser på over 20 mg/kg er ikke anbefalt siden det ikke er erfaring med doser over dette nivået hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi.

Hos pasienter uten kontrollert LIC og serumferritin ≤ 2000 μ g/l bør ikke dosen overskride 10 mg/kg.

Hos pasienter hvor dosen ble økt til > 10 mg/kg anbefales en dosereduksjon til 10 mg/kg eller mindre når LIC er < 7 mg Fe/g dw eller serumferritin er ≤ 2000 μ g/l.

Avslutning av behandling

Når et tilfredsstillende jernnivå i kroppen er nådd (LIC < 3 mg Fe/g dw eller serumferritin < 300 μ g/l) bør behandlingen avsluttes. Det finnes ingen tilgjengelige data på behandling av pasienter som reakkumulerer jern etter å ha oppnådd et tilfredsstillende jernnivå i kroppen og derfor kan gjenopptakelse av behandling ikke anbefales.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Doseringsanbefalingene til eldre er de samme som beskrevet over. I kliniske studier opplevde eldre pasienter bivirkninger hyppigere enn yngre pasienter (spesielt diaré). Eldre pasienter bør monitoreres nøye med tanke på bivirkninger som kan kreve dosejustering.

Pediatrik populasjon

Jernoverskudd etter blodoverføring:

Doseringsanbefalingene til barn i alderen 2 til 17 år med jernoverskudd etter blodoverføring er de samme som for voksne pasienter. Når dosen beregnes må det tas hensyn til endringer i barnets vekt over tid.

Hos barn mellom 2 og 5 år med jernoverskudd etter blodoverføring er eksponeringen lavere enn hos voksne (se pkt. 5.2). Denne aldersgruppen kan derfor trenge høyere doser enn det som kreves hos voksne. Startdosen bør imidlertid være den samme som for voksne, etterfulgt av individuelle titreringer.

Ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer:

Hos pediatriske pasienter med ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer, bør dosen ikke overskride 10 mg/kg. Hos disse pasientene, er en mer nøyaktig monitorering av LIC og serumferritin essensielt for å unngå at det bindes for mye jern: i tillegg til månedlige serumferritinmålinger, bør LIC kontrolleres hver tredje måned når serumferritin er ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Barn fra fødsel til 23 måneder:

Sikkerhet og effekt av EXJADE hos barn fra fødsel til 23 måneder har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nedsatt nyrefunksjon

EXJADE har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og er kontraindisert hos pasienter med estimert kreatininclearance på <60 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

EXJADE er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) bør dosen reduseres betraktelig, etterfulgt av progressiv økning opp til en grense på 50 % (se pkt. 4.4 og 5.2). EXJADE må brukes med forsiktighet hos slike pasienter. Leverfunksjonen bør kontrolleres før behandlingsstart, hver annen uke i løpet av den første måneden, og deretter månedlig hos alle pasienter (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

EXJADE dispergerbare tablettene må tas én gang daglig på tom mage, minst 30 minutter før matinntak, fortrinnsvis til samme tid hver dag (se pkt. 4.5 og 5.2).

De dispergerbare tablettene løses opp ved å røres ut i et glass vann, appelsinjuice eller eplejuice (100 til 200 ml) til man får en fin suspensjon. Etter at suspensjonen er svelget må eventuelle rester i glasset igjen blandes ut i litt vann eller juice og svelges. Tablettene må ikke tygges eller svelges hele (se også pkt. 6.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kombinasjon med annen jern-chelaterende behandling ettersom sikkerheten ved slike kombinasjoner ikke er fastslått (se pkt. 4.5).

Pasienter med estimert kreatininclearance på <60 ml/min.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nyrefunksjon

Deferasiroks har kun blitt undersøkt hos pasienter med utgangsnivå av serumkreatinin innenfor normalområdet for alder.

I kliniske studier forekom økning i serumkreatinin på >33 % ved ≥ 2 påfølgende målinger hos ca. 36 % av pasientene, noen ganger over øvre grense for normalområdet. Disse var doseavhengige. Hos ca. to tredjedeler av pasientene med økning gikk serumkreatinin tilbake til under 33 %-nivået uten dosejustering. Hos den siste tredjedelen var det ikke alltid samsvar mellom økning i serumkreatinin og en dosereduksjon eller avbrudd i behandlingen. I noen tilfeller har det kun blitt observert en stabilisering av serumkreatininnivåene etter dosereduksjon. Tilfeller av akutt nyresvikt er rapportert i perioden etter markedsføring av deferasiroks (se pkt. 4.8). Etter markedsføring har det vært noen tilfeller der forverring av nyrefunksjon har ført til nyresvikt som krever midlertidig eller permanent dialyse.

Årsakene til økningen i serumkreatinin har foreløpig ikke blitt klarlagt. Serumkreatinin bør kontrolleres spesielt nøye hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som hemmer nyrefunksjonen, og hos pasienter som får høye doser deferasiroks og/eller lav transfusjonshastighet (<7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat, eller <2 enheter/måned for voksne). Selv om det i kliniske studier ikke ble sett en økning av renale bivirkninger ved doseøkning av EXJADE dispergerbare tabletter til doser over 30 mg/kg kan ikke en økt risiko for renale bivirkninger ved doser av EXJADE dispergerbare tabletter over 30 mg/kg utelukkes.

Det anbefales at serumkreatinin bestemmes to ganger før behandlingen startes opp. **Serumkreatinin, kreatininclearance** (estimert med Cockcroft-Gault- eller MDRD-formelen hos voksne, og med Schwartz-formelen hos barn) og/eller plasma cystatin C-nivå **bør monitoreres før behandlingen, ukentlig den første måneden etter oppstart eller endring av EXJADE-behandlingen (inkludert bytte av formulering) og deretter månedlig**. Pasienter med nyresykdommer og pasienter som behandles med legemidler som reduserer nyrefunksjonen kan ha en høyere risiko for komplikasjoner. En må sørge for å opprettholde tilstrekkelig væskebalanse hos pasienter som får diaré eller oppkast.

Etter markedsføring har det vært rapporter om metabolsk acidose som har oppstått under behandling med deferasiroks. De fleste av disse pasientene hadde nedsatt nyrefunksjon, renal tubulopati (Fanconis syndrom) eller diaré, eller tilstander hvor syre-base-ubalanse er en kjent komplikasjon. Syre-base-balansen bør overvåkes som klinisk indisert i disse populasjonene. Avbrudd av EXJADE-behandling bør vurderes hos pasienter som utvikler metabolsk acidose.

Etter markedsføring har det vært rapportert om flere tilfeller av alvorlige former for nyretubulipati (slik som Fanconis syndrom) og nyresvikt assosiert med endringer i bevissthet i forbindelse med hyperammoniemiisk encefalopati hos pasienter behandlet med deferasiroks, hovedsakelig hos barn. Det anbefales å vurdere hyperammoniemiisk encefalopati og måle ammoniumnivåene hos pasienter som utvikler endringer i mental status som ikke kan forklares mens de behandles med Exjade.

Tabell 3 Dosejustering og avbrudd av behandling basert på monitorering av nyreverdier

	Serumkreatinin		Kreatininclearance
Før oppstart av behandling	To ganger (2x)	og	Én gang (1x)
Kontraindisert			< 60 ml/min
Monitorering			
- Første måneden etter start av behandling eller dosejustering (inkludert bytte av formulering)	Ukentlig	og	Ukentlig
- Deretter	Månedlig	og	Månedlig
Reduksjon av daglig dose med 10 mg/kg/dag (dispergerbar tablettformulering), dersom følgende nyreparametre observeres ved to påfølgende kontroller og ikke kan tilskrives andre årsaker			
Voksne pasienter	> 33 % over gjennomsnitt før behandling	og	Reduseres < LLN* (< 90 ml/min)
Pediatrike pasienter	> ULN** etter alder	og/eller	Reduseres < LLN* (< 90 ml/min)
Etter dosereduksjon, avbryt behandling, dersom			
Voksne og pediatrike pasienter	Forblir > 33 % over gjennomsnitt før behandling	og/eller	Reduseres < LLN* (< 90 ml/min)
*LLN: lower limit of the normal range (nedre grense av normalområdet) **ULN: upper limit of the normal range (øvre grense av normalområdet)			

Behandling kan gjenopptas avhengig av individuelle kliniske vurderinger.

Dosereduksjon eller -avbrudd kan også vurderes dersom det oppstår unormale nivåer av markører for tubulær nyrefunksjon og/eller som klinisk indisert:

- Proteinuri (test bør utføres før start av behandling og deretter månedlig)
- Glykosuri hos ikke-diabetikere og lavt nivå av kalium, fosfat, magnesium eller urat i serum, fosfaturi, aminosyreuri (monitorer etter behov).

Renale tubulopatier har hovedsakelig vært rapportert hos barn og ungdom med beta-talassemi som har vært behandlet med EXJADE.

Pasienter bør henvises til en nyrespesialist, og videre spesialiserte undersøkelser (som nyrebiopsi) kan vurderes dersom følgende oppstår til tross for dosereduksjon og -avbrudd:

- Serumkreatinin forblir signifikant forhøyet og
- Vedvarende abnormaliteter i andre markører på nyrefunksjon (proteinuri, Fanconis syndrom).

Leverfunksjon

Forhøyede leverfunksjonsverdier er sett hos pasienter som er behandlet med deferasiroks. Etter markedsføring har tilfeller av leversvikt, hvorav noen var fatale, vært rapportert. Alvorlig former assosiert med endringer i bevissthet i forbindelse med hyperammoniemisk encefalopati kan forekomme hos pasienter som behandles med deferasiroks, spesielt hos barn. Det anbefales å vurdere hyperammoniemisk encefalopati og måle ammoniumnivåene hos pasienter som utvikler endringer i mental status som ikke kan forklares mens de behandles med Exjade. Forsiktighet må utvises for å opprettholde tilstrekkelig hydrering hos pasienter som utsettes for væsketap (slik som diaré eller oppkast), spesielt hos barn med akutt sykdom. De fleste rapportene om leversvikt involverte pasienter med betydelige morbiditeter, inkludert preeksisterende levercirrhose. At deferasiroks har en rolle som medvirkende eller forverrende faktor kan imidlertid ikke utelukkes (se pkt. 4.8).

Det anbefales at serumtransaminaser, bilirubin og alkalisk fosfatase kontrolleres før oppstart av behandlingen, hver 2. uke i løpet av den første måneden og deretter hver måned. Dersom det er en vedvarende og progressiv økning i serumtransaminasenivåene, som ikke kan tilskrives andre årsaker, bør EXJADE seponeres. Så snart årsaken til de unormale leverfunksjonsverdiene er avdekket, eller når nivåene er normalisert, kan man vurdere forsiktig gjenopptak av behandlingen med en lavere dose, etterfulgt av gradvis opptrapping av dosen.

EXJADE anbefales ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 5.2).

Tabell 4 Sammenheng av anbefalinger til sikkerhetsmonitorering

Test	Frekvens
Serumkreatinin	To ganger før initiering av behandling. Ukentlig under første behandlingsmåned eller etter dosejustering (inkludert bytte av formulering). Deretter månedlig.
Kreatininclearance og/eller cystatin C i plasma	Før behandling. Ukentlig under første behandlingsmåned eller etter dosejustering (inkludert bytte av formulering). Deretter månedlig.
Proteinuri	Før behandling. Deretter månedlig
Tilleggsmarkører for renal tubulær funksjon (f.eks. glukosuri hos ikke-diabetikere, lave serumnivåer av kalium, fosfat, magnesium eller urinsyre, fosfaturi, aminosyreuri)	Ved behov.
Serumtransaminaser, bilirubin, alkalisk fosfatase	Før oppstart av behandling. Annenhver uke den første måneden av behandlingen. Deretter månedlig.
Kontroll av hørsel og syn	Før oppstart av behandling. Deretter årlig.
Kroppsvekt, høyde og kjønnsutvikling	Før behandling. Årlig hos barn.

Hos pasienter med kort levealder (f.eks. høy-risiko myelodysplastiske syndromer), spesielt når komorbiditeter kan øke risikoen for bivirkninger, kan nytten av EXJADE være begrenset og dårligere enn risikoen. Som en konsekvens er behandling med EXJADE ikke anbefalt hos disse pasientene.

Forsiktighet bør utvises hos eldre pasienter på grunn av økt hyppighet av bivirkninger (spesielt diaré).

Data fra barn med ikke-transfusjonsavhengig talassemi er svært begrenset (se pkt. 5.1). Som en konsekvens av dette, bør behandling med EXJADE overvåkes nøye for å oppdage bivirkninger og følge jernbyrden i den pediatriske populasjonen. I tillegg, før barn med stort jernoverskudd med ikke-transfusjonsavhengig talassemi behandles med EXJADE, bør legen ta i betraktning at konsekvensene av langtidseksponering hos disse pasientene så langt ikke er kjent.

Gastrointestinale sykdommer

Sårdannelse og blødning i øvre gastrointestinaltraktus har blitt rapportert hos pasienter, inkludert barn og ungdom, som får deferasiroks. Flere sår har blitt observert hos noen pasienter (se pkt. 4.8). Det har vært rapporter om sår komplisert med gastrointestinal perforasjon. Det har også vært rapporter om fatale gastrointestinale blødninger, særlig hos eldre pasienter som hadde hematologiske maligniteter og/eller lavt plateantall. Leger og pasienter bør være oppmerksomme på symptomer på gastrointestinale sår og blødninger ved behandling med EXJADE, og umiddelbart initiere videre utredning og behandling dersom det mistenkes en alvorlig gastrointestinal bivirkning. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tar EXJADE i kombinasjon med substanser som har et kjent ulcerogent potensiale, som for eksempel NSAIDs, kortikosteroider, eller orale bisfosfonater, hos pasienter som får antikoagulantia samt hos pasienter med plateantall under $50\ 000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/l$) (se pkt. 4.5).

Hudreaksjoner

Det kan oppstå hudutslett ved behandling med EXJADE. Utslettene går i de fleste tilfeller over av seg selv. Når det kan være nødvendig å avslutte behandlingen, kan behandlingen gjenopptas når utslettet har gått over, med en lavere dose etterfulgt av gradvis doseopptrapping. I alvorlige tilfeller kan gjenopptakingen gjøres i kombinasjon med en kort periode med administrering av orale steroider. Alvorlige hudbivirkninger (SCARs, severe cutaneous adverse reactions) inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, har vært rapportert. Hvis enhver SCAR mistenkes, bør behandling med EXJADE avbrytes umiddelbart og ikke startes opp igjen. Ved forskrivning bør pasientene informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner, og de bør følges opp nøye.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Tilfeller av alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner (som anafylaksi og angioødem) har blitt rapportert hos pasienter som får deferasiroks. I de fleste tilfellene inntraff reaksjonen i løpet av den første behandlingsmåned (se pkt. 4.8). Dersom slike reaksjoner inntreffer, bør EXJADE seponeres og nødvendig medisinsk behandling iverksettes. Pasienter som har opplevd en hypersensitivitetsreaksjon bør ikke starte opp igjen med deferasiroks på grunn av fare for anafylaktisk sjokk (se pkt. 4.3).

Syn og hørsel

Hørsels- (nedsatt hørsel) og synsforstyrrelser (uklare linser) er rapportert (se pkt. 4.8). Kontroll av hørsel og syn (inkludert funduskopi) anbefales før behandlingen starter, deretter regelmessig (hver 12. måned). Dersom forstyrrelser merkes i løpet av behandlingen, bør dosereduksjon eller et avbrudd i behandlingen vurderes.

Endringer i blodet

Etter markedsføring har det blitt rapportert leukopeni, trombocytopeni eller pancytopeni (eller forverring av disse cytopeniene) og forverring av anemi hos pasienter behandlet med deferasiroks. De fleste av disse pasientene hadde allerede eksisterende hematologiske sykdommer som ofte er forbundet med benmargssvikt. En medvirkende eller forverrende rolle kan imidlertid ikke utelukkes. Hos pasienter som utvikler cytopeni som ikke kan forklares bør seponering vurderes.

Andre vurderinger

Månedlig kontroll av serumferritin anbefales for å vurdere pasientens respons på behandlingen (se pkt. 4.2). Dersom serumferritin vedvarende er lavere enn $500\ \mu\text{g/l}$ (ved jernoverskudd pga. blodoverføringer) eller lavere enn $300\ \mu\text{g/l}$ (ved ikke-transfusjonsavhengig talassemi), bør det vurderes å avslutte behandlingen.

Resultatene fra testene av serumkreatinin, serumferritin og serumtransaminaser bør registreres og regelmessig vurderes med hensyn på trender.

Vekst og kjønnsutvikling ble ikke påvirket hos barn som ble behandlet med deferasiroks i to kliniske studier av opp til fem års varighet (se pkt. 4.8). Som en generell forsiktighetsregel bør man allikevel ved behandling av barn med jernoverskudd etter blodoverføringer, kontrollere kroppsvekt, høyde og kjønnsutvikling både før behandling og deretter regelmessig (hver 12. måned).

Hjertedysfunksjon er en kjent komplikasjon av jernoverskudd. Ved langtidsbehandling med EXJADE bør hjerterfunksjonen overvåkes hos pasienter med alvorlig jernoverskudd.

Innhold av laktose

De dispergerbare tablettene inneholder laktose.

Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sikkerhet av deferasiroks i kombinasjon med andre jern-chelaterende legemidler er ikke fastslått. Det må derfor ikke brukes sammen med annen jern-chelaterende behandling (se pkt. 4.3).

Interaksjon med mat

Biotilgjengeligheten av deferasiroks økte i varierende grad når det ble tatt samtidig med mat. EXJADE dispergerbare tabletter må derfor tas på tom mage minst 30 minutter før matinntak, helst på samme tid hver dag (se pkt. 4.2 og 5.2).

Legemidler som kan redusere systemisk eksponering av EXJADE

Deferasiroks' metabolisme er avhengig av UGT-enzymene (uridindifosfat-glukuronosyltransferaser). I en studie hos friske frivillige førte samtidig administrering av deferasiroks (én enkelt dose på 30 mg/kg, formulert som dispergerbar tablett) og den potente UGT-induseren rifampicin (gjentatt dosering med 600 mg/dag) til en reduksjon i deferasirokseksponeeringen med 44 % (90 % KI: 37 % - 51 %). Samtidig bruk av EXJADE og potente UGT-indusere (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, ritonavir) kan derfor medføre redusert effekt av EXJADE. Pasientens serumferritin bør kontrolleres under og etter kombinasjonsbehandlingen, og EXJADE-dosen justeres dersom nødvendig.

I en mekanistisk studie for å undersøke grad av enterohepatisk resirkulering reduserte kolestyramin signifikant deferasirokseksponeeringen (se pkt. 5.2).

Interaksjon med midazolam og andre legemidler som metaboliseres av CYP3A4

I en studie hos friske frivillige førte samtidig administrering av deferasiroks dispergerbare tabletter og midazolam (et CYP3A4-substrat) til en reduksjon i midazolameksponering med 17 % (90 % KI: 8 % - 26 %). Denne effekten kan være mer uttalt under kliniske forhold. På grunn av en mulig redusert effekt bør derfor forsiktighet utvises når deferasiroks kombineres med substanser som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. ciklosporin, simvastatin, hormonelle prevensjonsmidler, bepridil, ergotamin).

Interaksjon med repaglinid og andre legemidler som metaboliseres av CYP2C8

I en studie hos friske frivillige førte samtidig administrering av deferasiroks, en moderat CYP2C8-hemmer, (30 mg/kg daglig, formulert som dispergerbar tablett) og repaglinid, ett CYP2C8-substrat, gitt som en enkelt dose på 0,5 mg, til en økning i AUC og C_{max} for repaglinid på henholdsvis 2,3 ganger (90 % KI [2,03-2,63]) og 1,6 ganger (90 % KI [1,42-1,84]). Siden interaksjonen ikke er vist ved doser høyere enn 0,5 mg for repaglinid, bør samtidig bruk av deferasiroks og repaglinid unngås. Dersom det er nødvendig å kombinere de to må det foretas en nøye klinisk monitorering og blodglukosemonitorering (se pkt 4.4). En interaksjon mellom deferasiroks og andre CYP2C8-substrater som paklitaksel kan ikke utelukkes.

Interaksjon med teofyllin og andre legemidler som metaboliseres av CYP1A2

I en studie hos friske frivillige førte samtidig administrering av deferasiroks, som er en CYP1A2-hemmer, (gjentatt dose på 30 mg/kg daglig, formulert som dispergerbar tablett) og CYP1A2-substratet teofyllin (enkeltdose på 120 mg) til en økning i AUC for teofyllin på 84 % (90 % KI: 73 % til 95 %). C_{max} for enkeltdosen ble ikke påvirket, men en økning i C_{max} for teofyllin ved kronisk dosering er forventet. Samtidig bruk av deferasiroks og teofyllin er derfor ikke anbefalt. Dersom deferasiroks og teofyllin brukes samtidig bør monitorering av teofyllinkonsentrasjonen og reduksjon av teofyllindosen vurderes. En interaksjon mellom deferasiroks og andre CYP1A2-substrater kan ikke utelukkes. For substanser som hovedsakelig metaboliseres av CYP1A2 og har et smalt terapeutisk vindu (f.eks. klopazin, tizanidin), gjelder de samme anbefalingene som for teofyllin.

Annen informasjon

Samtidig administrering av deferasiroks og antacida som inneholder aluminium er ikke formelt undersøkt. Selv om deferasiroks har lavere affinitet for aluminium enn jern, anbefales det ikke at deferasiroks tas sammen med antacida som inneholder aluminium.

Samtidig administrering av deferasiroks og substanser med kjent ulcerogent potensiale, som for eksempel NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre i høye doser), kortikosteroider eller orale bisfosfonater kan øke risikoen for gastrointestinal toksisitet (se pkt. 4.4). Samtidig administrering av deferasiroks og antikoagulantia kan også øke risikoen for gastrointestinal blødning. Nøye klinisk overvåkning er nødvendig når deferasiroks kombineres med disse substansene.

Samtidig administrasjon av deferasiroks og busulfan resulterte i økt eksponering for busulfan (AUC), men mekanismen for denne interaksjonen er fortsatt ikke kjent. Hvis mulig bør farmakokinetikken (AUC, clearance) til en testdose av busulfan undersøkes for å kunne gjøre dosejusteringer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

For deferasiroks foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Dyrestudier har vist enkelte reproduksjonstoksiske effekter ved maternalt toksiske doser (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Som forholdsregel anbefales det at EXJADE ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

EXJADE kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.5). Kvinner som kan bli gravide anbefales å bruke ikke-hormonelle prevensjonsmetoder i tillegg eller alternativt når de bruker EXJADE.

Amming

I dyrestudier ble deferasiroks raskt og i stor grad utskilt i morsmelk. Det ble ikke sett effekter på avkommet. Det er ukjent om deferasiroks blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Amming anbefales ikke når EXJADE tas.

Fertilitet

Det er ingen fertilitetsdata på mennesker tilgjengelig. Hos dyr ble det ikke funnet effekter på hann- eller hunndyrets fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

EXJADE har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever mindre vanlige bivirkninger som svimmelhet, bør utvise varsomhet ved bilkjøring eller bruk av maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Ved kronisk behandling med deferasiroks dispergerbare tabletter hos voksne og barn, var de hyppigst rapporterte bivirkningene gastrointestinale forstyrrelser (hovedsakelig kvalme, oppkast, diaré eller magesmerter) og hudutslett. Diaré er oftere rapportert hos barn fra 2 til 5 år og hos eldre. Disse reaksjonene er doseavhengige, som oftest milde til moderate, vanligvis forbigående, og går som oftest over selv om behandlingen fortsetter.

I kliniske studier med deferasiroks forekom doseavhengig økning i serumkreatinin hos ca. 36 % av pasientene, men de fleste forble innenfor normalområdet. Reduksjoner i gjennomsnittlig kreatininclearance har blitt observert hos både pediatriske og voksne pasienter med beta-talassemi og jernoverskudd i løpet av det første behandlingsåret, men det er vist av dette ikke reduseres ytterligere i de påfølgende behandlingsårene. Økninger i levertransaminaser har blitt rapportert.

Sikkerhetsovervåkningsplaner for nyre- og leverparametre anbefales. Hørselsforstyrrelser og synsforstyrrelser (uklar linse) er mindre vanlig, og årlige undersøkelser er også anbefalt (se pkt. 4.4).

Alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har vært rapportert ved bruk av EXJADE (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene nedenfor er listet opp etter følgende frekvensinndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Ikke kjent:	Pancytopeni ¹ , trombocytopeni ¹ , forverring av anemi ¹ , neutropeni ¹
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent:	Hypersensitivitetsreaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon og angioødem) ¹
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Ikke kjent	Metabolsk acidose ¹
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige:	Angst, søvnforstyrrelser
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Hodepine
Mindre vanlige:	Svimmelhet
Øyesykdommer	
Mindre vanlige:	Katarakt, makulopati
Sjeldne	Optisk nevritt
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige:	Døvhets
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	Laryngeale smerter
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Diaré, forstoppelse, oppkast, kvalme, abdominale smerter, abdominal distensjon, dyspepsi
Mindre vanlige:	Gastrointestinal blødning, magesår (inkludert flere sår), duodenalsår, gastritt
Sjeldne:	Øsofagitt
Ikke kjent	Gastrointestinal perforasjon ¹ , akutt pankreatitt ¹

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige:	Økning i transaminaser
Mindre vanlige:	Hepatitt, cholelithiasis
Ikke kjent:	Leversvikt ^{1, 2}

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige:	Utslett, kløe
Mindre vanlige:	Pigmentforstyrrelser
Sjeldne:	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Ikke kjent:	Stevens-Johnsons syndrom ¹ , hypersensitivitetsvaskulitt ¹ , urtikaria ¹ , erytema multiforme ¹ , alopeci ¹ , toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ¹

Sykdommer i nyre og urinveier

Svært vanlige:	Økning av kreatinin i blodet
Vanlige:	Proteinuri
Mindre vanlige:	Renal tubulær sykdom ² (ervertet Fanconis syndrom), glukosuri
Ikke kjent:	Akutt nyresvikt ^{1, 2} , tubulointerstitiell nefritt ¹ , nefrolithiasis ¹ , renal tubulær nekrose ¹

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige:	Pyreksi, ødem, fatigue
-----------------	------------------------

¹ Bivirkninger som er rapportert i perioden etter markedsføring. Disse er innhentet fra spontanrapporter, hvor det ikke alltid er mulig å fastsette nøyaktig frekvens eller årsakssammenheng relatert til eksponering for legemidlet.

² Alvorlige former assosiert med endringer i bevissthet i forbindelse med hyperammoniemi encefalopati har vært rapportert.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Gallesten og relaterte sykdommer i galleveiene ble rapportert hos omtrent 2 % av pasientene. Økninger i levertransaminaser ble rapportert som en bivirkning hos 2 % av pasientene. Større økninger i transaminaser enn 10 ganger øvre grense for normalt nivå, noe som tyder på hepatitt, var mindre vanlig (0,3 %). Etter markedsføring har tilfeller av leversvikt, noen med fatalt utfall, blitt rapportert med deferasiroks formulert som dispergerbar tablett, særlig hos pasienter med preeksisterende levercirrhose (se pkt. 4.4). Etter markedsføring har det vært rapporter om metabolsk acidose. De fleste av disse pasientene hadde nedsatt nyrefunksjon, renal tubulopati (Fanconis syndrom) eller diaré, eller tilstander hvor syre-base-ubalanse er en kjent komplikasjon (se pkt. 4.4). Tilfeller av alvorlig akutt pankreatitt ble observert uten påvist underliggende galleveissykdommer. Som for annen jern-chelaterende behandling, er det i mindre vanlige tilfeller observert hørselstap av høyfrekvente lyder og uklarerheter i linsene (tidlig katarakt) hos pasienter behandlet med deferasiroks (se pkt. 4.4).

Kreatininclearance ved jernoverskudd etter blodoverføring

I en retrospektiv metaanalyse av 2102 voksne og pediatrike pasienter med beta-talassemier og jernoverskudd etter blodoverføring behandlet med deferasiroks dispergerbare tabletter i to randomiserte og fire åpne studier med inntil fem års varighet, ble det observert en reduksjon i gjennomsnittlig kreatininclearance på 13,2 % hos voksne pasienter (95 % KI: -14,4 % til -12,1 %; n=935) og 9,9 % (95 % KI: -11,1 % til -8,6 %; n=1142) hos pediatrike pasienter i løpet av det første behandlingsåret. Hos 250 pasienter som ble fulgt i inntil fem år ble det ikke observert noen ytterligere reduksjon i gjennomsnittlig kreatininclearancenivå.

Klinisk studie hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer

I en 1-årig studie hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi og jernoverskudd (doser av dispergerbare tabletter på 10 mg/kg/dag) var diaré (9,1 %), utslett (9,1 %) og kvalme (7,3 %) de hyppigst rapporterte legemiddelrelaterte bivirkningene. Unormale verdier av serumkreatinin og kreatininclearance ble rapportert hos henholdsvis 5,5 % og 1,8 % av pasientene. Forhøyede nivåer av levertransaminaser høyere enn 2 ganger baseline og 5 ganger øvre grense av normalverdien, ble rapportert hos 1,8 % av pasientene.

Pediatrik populasjon

Vekst og kjønnsutvikling ble ikke påvirket hos barn som ble behandlet med deferasiroks i to kliniske studier av opp til fem års varighet (se pkt. 4.4).

Diaré er rapportert hyppigere hos pasienter i alderen 2 til 5 år enn hos eldre pasienter.

Renal tubulopati er hovedsakelig rapportert hos barn og ungdom med beta-talassemi behandlet med deferasiroks. I rapporter mottatt etter markedsføring, forekom en høy andel av tilfellene av metabolsk acidose hos barn i sammenheng med Fanconis syndrom.

Akutt pankreatitt er rapportert, spesielt hos barn og ungdom.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Tilfeller av overdosering (2-3 ganger høyere enn forskrevet dose i flere uker) har blitt rapportert. I ett tilfelle førte det til subklinisk hepatitt, som forsvant etter doseringsavbrudd. Enkeldoser på 80 mg/kg av deferasiroks formulert som dispergerbar tablett forårsaket mild kvalme og diaré hos pasienter med talassemi og jernoverskudd.

Akutte tegn på overdosering kan inkludere kvalme, oppkast, hodepine og diaré. Overdosering kan behandles ved å fremkalle oppkast eller ved mageskylling, og ved symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: jernbindende stoffer, ATC-kode: V03A C03

Virkningsmekanisme

Deferasiroks er en oral aktiv chelator som er sterkt selektiv overfor treverdige jern. Det er en tridentat ligand som binder jern med høy affinitet i forholdet 2:1. Deferasiroks fremmer utskillelsen av jern, hovedsakelig i feces. Deferasiroks har lav affinitet til sink og kobber og forårsaker ikke vedvarende lavt serumnivå av disse metallene.

Farmakodynamiske effekter

I en metabolismestudie på jernbalansen hos voksne pasienter med talassemi og jernoverskudd, førte daglige doser deferasiroks på 10, 20 og 40 mg/kg (formulert som dispergerbar tablett) til en gjennomsnittlig netto ekskresjon på henholdsvis 0,119, 0,329 og 0,445 mg Fe/kg kroppsvekt/dag.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kliniske effektstudier ble utført med deferasiroks formulert som dispergerbare tablett.

Deferasiroks har blitt undersøkt hos 411 voksne (≥ 16 år) og 292 barn (i alderen 2 til < 16 år) med kronisk jernoverskudd etter blodoverføringer. Av barna var 52 stk i alderen 2 til 5 år. De underliggende årsakene til blodoverføringene omfattet beta-talassemi, sigdcellesykdom og andre medfødte eller ervervede anemier (myelodysplastiske syndromer, Diamond-Blackfan-syndrom, aplastisk anemi og andre svært sjeldne anemier).

Daglig behandling med deferasiroks formulert som dispergerbar tablett med doser på 20 og 30 mg/kg i ett år hos voksne og barn med beta-talassemi som fikk hyppige blodoverføringer, førte til reduksjon i indikatorer for totalt jernnivå i kroppen. Jernkonsentrasjonen i lever ble i gjennomsnitt redusert med henholdsvis ca. -0,4 og -8,9 mg Fe/g lever (biopsi tørrvekt (dw)), og serumferritin ble i gjennomsnitt redusert med henholdsvis ca. -36 og -926 $\mu\text{g/l}$. Ved de samme dosene var forholdet jernekskresjon/jerninntak henholdsvis 1,02 (hvilket indikerer en netto jernbalanse) og 1,67 (hvilket indikerer netto jernutskillelse). Deferasiroks induerte tilsvarende responser hos pasienter med andre anemier og jernoverskudd. Daglige doser på 10 mg/kg (formulert som dispergerbar tablett) i ett år kan opprettholde jernnivået i lever og serumferritinnivåer, og induere netto jernbalanse hos pasienter som får uregelmessige blodoverføringer eller utskiftningstransfusjon. Serumferritin vurdert ved månedlige kontroller reflekterte endringer i jernkonsentrasjonene i lever, noe som indikerer at endringer i serumferritin kan brukes til å monitorere responsen på behandlingen. Begrensede kliniske data (29 pasienter med normal hjertefunksjon i utgangspunktet) ved bruk av MRI tyder på at behandling med deferasiroks 10-30 mg/kg/dag (formulert som dispergerbar tablett) i 1 år også kan redusere jernnivåene i hjertet (MRI T2* økte i gjennomsnitt fra 18,3 til 23,0 millisekunder).

Hovedanalysen av den pivotale komparative studien med 586 pasienter med beta-talassemi og jernoverskudd etter blodoverføringer viste ikke non-inferiority av deferasiroks dispergerbare tablett sammenlignet med deferoxamin i analyser av den totale pasientpopulasjonen. Fra post-hoc-analysene av denne studien fremgikk det at kriteriene for non-inferiority ble oppfylt hos en subgruppe av pasientene som hadde jernkonsentrasjon i lever på ≥ 7 mg Fe/g dw og som ble behandlet med deferasiroks dispergerbare tablett (20 og 30 mg/kg) eller deferoxamin (35 til ≥ 50 mg/kg). Hos pasienter med jernkonsentrasjon i lever på < 7 mg Fe/g dw behandlet med deferasiroks dispergerbare tablett (5 og 10 mg/kg) eller deferoxamin (20 til 35 mg/kg) kunne non-inferiority imidlertid ikke fastslås på grunn av ubalanse i dosering av de to chelatorene. Denne ubalansen oppsto fordi pasientene som fikk deferoxamin kunne fortsette på den dosen de fikk før de gikk inn i studien selv om denne var høyere enn den protokolldefinerte dosen. 56 pasienter under 6 år deltok i denne pivotale studien, 28 av dem fikk deferasiroks dispergerbare tablett.

Det fremgikk av prekliniske og kliniske studier at deferasiroks dispergerbare tablett kan være like aktiv som deferoxamin når det brukes i doseforholdet 2:1 (dvs. en dose med deferasiroks dispergerbare tablett som er nummerisk halvparten av deferoxamin-dosen). Doseringsanbefalingen ble imidlertid ikke prospektivt vurdert i de kliniske studiene.

Pasienter med jernkonsentrasjon i lever på ≥ 7 mg Fe/g dw og med ulike, sjeldne anemier eller sigdcellesykdom, som fikk deferasiroks dispergerbare tablett opp til 20 og 30 mg/kg, oppnådde i tillegg en reduksjon i serumferritin og konsentrasjon av jern i lever som var sammenlignbar med det som ble oppnådd hos pasienter med beta-talassemi.

I en 5-årig observasjonsstudie hvor 267 barn i alderen 2 til < 6 år (ved inklusjon) med hemosiderose etter transfusjon fikk deferasiroks, var det ingen klinisk relevante forskjeller i sikkerhet- og tolerabilitetsprofilen til Exjade hos pediatriske pasienter i alderen 2 til < 6 år sammenlignet med den generelle voksne og eldre pediatriske populasjonen. Dette inkluderte økninger i serumkreatinin på > 33 % og over øvre grense av normalverdi ved ≥ 2 påfølgende anledninger (3,1 %), samt økning i alaninaminotransferase (ALAT) større enn 5 ganger øvre grense av normalverdi (4,3 %). Enkelthendelser med økning i ALAT og aspartataminotransferase ble rapportert hos henholdsvis 20,0 % og 8,3 % av de 145 pasientene som fullførte studien.

I en studie for vurdering av sikkerhet for deferasiroks filmdrasjerte og dispergerbare tabletter ble 173 voksne og pediatriske pasienter med transfusjonsavhengige talassemi eller myelodysplastisk syndrom behandlet i 24 uker. Den observerte sikkerhetsprofilen var sammenlignbar for filmdrasjerte og dispergerbare tabletter.

Hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer og jernoverskudd ble behandling med deferasiroks dispergerbare tabletter undersøkt i en 1-årig, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie. Studien sammenlignet effekten av to ulike deferasiroks dispergerbar tablettregimer (startdose på 5 og 10 mg/kg/day, 55 pasienter i hver arm) og av motsvarende placebo (56 pasienter). 145 voksne og 21 pediatriske pasienter var med i studien. Det primære effektmålet var endring i jernkonsentrasjon i lever (LIC) fra baseline etter 12 måneders behandling. Ett av de sekundære effektmålene var endring i serumferritin fra baseline til fjerde kvartal. Ved en startdose på 10 mg/kg/dag, førte deferasiroks dispergerbare tabletter til reduksjoner i målene på total mengde jern i kroppen. Konsentrasjonen av jern i lever ble gjennomsnittlig redusert med 3,80 mg Fe/g dw hos pasienter behandlet med deferasiroks dispergerbare tabletter (startdose 10 mg/kg/dag) og økt med 0,38 mg Fe/g dw hos pasienter behandlet med placebo ($p < 0.001$). Serumferritin ble gjennomsnittlig redusert med 222,0 $\mu\text{g/l}$ hos pasienter behandlet med deferasiroks dispergerbare tabletter (startdose 10 mg/kg/dag) og økt med 115 $\mu\text{g/l}$ hos pasienter behandlet med placebo ($p < 0.001$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Deferasiroks (formulert som dispergerbar tablett) absorberes etter oral administrering med en median tid til maksimal plasmakonsentrasjon (t_{max}) på ca. 1,5 til 4 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten (AUC) av deferasiroks (formulert som dispergerbar tablett) er ca. 70 % sammenlignet med intravenøs dose. Total eksponering (AUC) var omtrent doblet når tatt sammen med en fettrik frokost (fettinnhold > 50 % av kaloriene), og økte med omtrent 50 % når tatt sammen med en vanlig frokost. Biotilgjengeligheten (AUC) av deferasiroks var moderat forhøyet (ca. 13-25 %) når gitt 30 minutter før måltider med normalt eller høyt fettinnhold.

Distribusjon

Deferasiroks er i stor grad bundet til plasmaproteiner (99 %), nesten utelukkende til serumalbumin, og har et lavt distribusjonsvolum på ca. 14 liter hos voksne.

Biotransformasjon

Deferasiroks metaboliseres hovedsakelig via glukuronidering, med påfølgende biliær ekskresjon. Dekonjugering av glukuronidatene i tarmen, med påfølgende reabsorpsjon (enterohepatisk resirkulasjon), er sannsynlig: i en studie hos friske frivillige medførte administrasjon av cholestyramin etter en enkelt dose deferasiroks en 45 % nedgang i deferasirokseksponering (AUC).

Deferasiroks glukuronideres hovedsakelig av UGT1A1 og i mindre grad av UGT1A3. Det ser ut til at CYP450-katalysert (oksidativ) metabolisme av deferasiroks er lav hos mennesker (ca. 8 %). Det er ikke observert at hydroksyurea hemmer metabolismen av deferasiroks *in vitro*.

Eliminasjon

Deferasiroks og dets metabolitter utskilles primært i feces (84 % av dosen). Det er minimal renal utskillelse av deferasiroks og dets metabolitter (8 % av dosen). Gjennomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) er i området 8 til 16 timer. Transportørene MRP2 og MXR (BCRP) er involvert i ekskresjon av deferasiroks via galle.

Linearitet/ikke-linearitet

C_{max} og $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ for deferasiroks øker tilnærmet lineært med dosen under "steady state". Ved gjentatt dosering økte eksponeringen med en akkumulasjonsfaktor på 1,3 til 2,3.

Karakteristika hos pasientgrupper

Barn

Total eksponering av deferasiroks hos ungdom (12 til ≤ 17 år) og barn (2 til < 12 år) etter enkeltdose og gjentatt dosering var lavere enn hos voksne. Hos barn yngre enn 6 år var eksponeringen omtrent 50 % lavere enn hos voksne. Dette er ikke forventet å ha noen klinisk betydning da dosene tilpasses individuelt etter respons.

Kjønn

Kvinner har en moderat lavere tilsynelatende clearance av deferasiroks (17,5 % lavere) sammenlignet med menn. Dette er ikke forventet å ha noen klinisk betydning da dosene tilpasses individuelt etter respons.

Eldre

Farmakokinetikken til deferasiroks er ikke undersøkt hos eldre pasienter (eldre enn 65 år).

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Farmakokinetikken til deferasiroks er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken til deferasiroks ble ikke påvirket av levertransaminasenivåer opp til 5 ganger øvre grense av normalområdet.

I en klinisk studie som brukte enkeltdoser på 20 mg/kg deferasiroks formulert som dispergerbare tablett var gjennomsnittlig eksponering økt med 16 % hos personer med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) og med 76 % hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B), sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Gjennomsnittlig C_{\max} for deferasiroks hos personer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon var økt med 22 %. Eksponering var økt 2,8 ganger hos én person med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet. De viktigste funnene var nyretoksisitet og uklare linser (katarakt). Lignende funn ble sett hos nyfødte og hos unge dyr. Nyretoksisiteten antas å hovedsakelig skyldes jerntap hos dyr som ikke på forhånd hadde jernoverskudd.

In vitro tester på gentoksisitet var negative (Ames test, kromosomavvikstest). Deferasiroks forårsaket imidlertid *in vivo* dannelse av mikronuklei i benmargen, men ikke i lever, ved dødelige doser hos rotter uten jernoverskudd. Slike effekter ble ikke sett hos rotter med jernoverskudd. Deferasiroks var ikke karsinogent når det ble gitt til rotter i en 2-årig studie og til transgene p53 \pm heterozygote mus i en 6-måneders studie.

Potensialet for reproduksjonstoksisitet ble vurdert i rotter og kaniner. Deferasiroks var ikke teratogent, men forårsaket økt frekvens av skjelettvariasjoner og dødfødsler hos rotter ved høye doser som var svært toksiske for mor-dyr uten jernoverskudd. Deferasiroks forårsaket ikke andre effekter på fertilitet eller reproduksjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Krysspovidon type A
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Povidon
Natriumlaurylsulfat
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Oppløsning i kullsyreholdige drikker eller i melk er ikke anbefalt, på grunn av henholdsvis skumdannelse og langsom oppløsning.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PVDC/aluminiumblisterer.

EXJADE 125 mg dispergerbare tabletter

Pakninger med 28, 84 eller 252 dispergerbare tabletter.

EXJADE 250 mg dispergerbare tabletter

Pakninger med 28, 84 eller 252 dispergerbare tabletter.

EXJADE 500 mg dispergerbare tabletter

Enkeltpakninger med 28, 84 eller 252 dispergerbare tabletter og multipakninger med 294 (3 pakninger med 98) dispergerbare tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EXJADE 125 mg dispergerbare tablett

EU/1/06/356/001

EU/1/06/356/002

EU/1/06/356/007

EXJADE 250 mg dispergerbare tablett

EU/1/06/356/003

EU/1/06/356/004

EU/1/06/356/008

EXJADE 500 mg dispergerbare tablett

EU/1/06/356/005

EU/1/06/356/006

EU/1/06/356/009

EU/1/06/356/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. august 2006

Dato for siste fornyelse: 18. april 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

EXJADE 90 mg filmdrasjerte tablett
EXJADE 180 mg filmdrasjerte tablett
EXJADE 360 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

EXJADE 90 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjert tablett inneholder 90 mg deferasiroks (deferasirox) som virkestoff.

EXJADE 180 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjert tablett inneholder 180 mg deferasiroks (deferasirox) som virkestoff.

EXJADE 360 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjert tablett inneholder 360 mg deferasiroks (deferasirox) som virkestoff.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

EXJADE 90 mg filmdrasjerte tablett

Lyseblå, oval, bikonveks filmdrasjert tablett med skrå kanter og trykk (NVR på den ene siden og 90 på den andre). Omtrentlige dimensjoner på tablett er 10,7 mm x 4,2 mm.

EXJADE 180 mg filmdrasjerte tablett

Mellomblå, oval, bikonveks filmdrasjert tablett med skrå kanter og trykk (NVR på den ene siden og 180 på den andre). Omtrentlige dimensjoner på tablett er 14 mm x 5,5 mm.

EXJADE 360 mg filmdrasjerte tablett

Mørkeblå, oval, bikonveks filmdrasjert tablett med skrå kanter og trykk (NVR på den ene siden og 360 på den andre). Omtrentlige dimensjoner på tablett er 17 mm x 6,7 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

EXJADE er indisert ved behandling av kronisk jernoverskudd etter hyppige blodoverføringer (≥ 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat) hos pasienter i alderen 6 år og eldre med beta-talassemi major.

EXJADE er også indisert ved behandling av kronisk jernoverskudd etter blodoverføringer når deferoksaminbehandling er kontraindisert eller utilstrekkelig hos følgende pasientgrupper:

- pediatriske pasienter, i alderen 2 til 5 år, med beta-talassemi major med jernoverskudd på grunn av hyppige blodoverføringer (≥ 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat),
- voksne og pediatriske pasienter, i alderen 2 år og eldre, med beta-talassemi major med jernoverskudd på grunn av sjeldne blodoverføringer (< 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat),
- voksne og pediatriske pasienter, i alderen 2 år og eldre, med andre anemier.

EXJADE er også indisert ved kronisk jernoverskudd som krever chelaterende behandling når deferoksaminbehandling er kontraindisert eller utilstrekkelig hos pasienter i alderen 10 år og eldre med ikke-transfusjonsavhengig talassemi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med EXJADE bør startes opp og vedlikeholdes av leger med erfaring i behandling av kronisk jernoverskudd.

Dosering

Jernoverskudd etter blodoverføring

Det anbefales at behandlingen startes etter overføring av ca. 20 enheter (tilnærmet 100 ml/kg) av erytrocyttkonsentrat (SAG), eller når klinisk overvåking viser at det er jernoverskudd (f.eks. serumferritin > 1000 $\mu\text{g/l}$). Doser (i mg/kg) må beregnes og avrundes til nærmeste hele tablettstørrelse.

Målene med jern-chelaterende behandling er å fjerne mengden jern som administreres ved overføringer, og ved behov, å redusere de eksisterende jernlagrene.

EXJADE filmdrasjerte tabletter utviser høyere biotilgjengelighet sammenlignet med EXJADE formulert som dispergerbare tabletter (se pkt. 5.2). Ved bytte fra dispergerbare tabletter til filmdrasjerte tabletter, bør dosen av filmdrasjerte tabletter være 30 % lavere enn dosen av dispergerbare tabletter, avrundet til nærmeste hele tablett.

Tilsvarende doser for de ulike formuleringene er vist i tabellen nedenfor.

Tabell 1 Anbefalte doser ved jernoverskudd etter blodoverføring

	Filmdrasjerte tabletter/granulat	Dispergerbare tabletter	Blod- overføringer	Serum ferritin
Startdose	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag	Etter 20 enheter (ca. 100 ml/kg) SAG	> 1000 µg/l
Alternative startdoser	21 mg/kg/dag	30 mg/kg/dag	> 14 ml/kg/mnd SAG (ca. > 4 enheter/mnd for en voksen)	
	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag	< 7 ml/kg/mnd SAG (ca. < 2 enheter/mnd for en voksen)	
Pasienter med god respons på deferoksamin	En tredjedel av deferoksamindosen	Halvparten av deferoksamindosen		
Monitorering				Månedlig
Målområde				500-1000 µg/l
Justerings- trinn (hver 3.- 6. måned)	Økning			> 2500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/dag Opptil 28 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag Opptil 40 mg/kg/dag		
	Reduksjon			< 2500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/dag Hos pasienter behandlet med > 21 mg/kg/dag - Når målet er oppnådd	5-10 mg/kg/dag Hos pasienter behandlet med > 30 mg/kg/dag		
Maksimal dose	28 mg/kg/dag	40 mg/kg/dag		500-1000 µg/l
Vurder avbrudd				< 500 µg/l

Startdose

Anbefalt daglig startdose for EXJADE filmdrasjerte tabletter er 14 mg/kg kroppsvekt.

En daglig startdose på 21 mg/kg kan vurderes hos pasienter som trenger reduksjon av forhøyet jernnivå i kroppen og som også får mer enn 14 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat (ca. >4 enheter/måned til en voksen).

En daglig startdose på 7 mg/kg kan vurderes hos pasienter som ikke trenger reduksjon av forhøyede jernnivåer i kroppen og som også får mindre enn 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat (ca. <2 enheter/måned til en voksen). Pasientens respons må overvåkes og doseøkning bør vurderes dersom tilstrekkelig effekt ikke oppnås (se pkt. 5.1).

For pasienter som allerede er godt behandlet med deferoxamin, kan man vurdere en startdose av EXJADE filmdrasjerte tablett som er én tredjedel (numerisk) av deferoxamin-dosen (f.eks. en pasient som får 40 mg/kg/dag av deferoxamin 5 dager i uken (eller tilsvarende) kan bytte over til en daglig startdose på 14 mg/kg/dag av EXJADE filmdrasjerte tablett). Når dette resulterer i en daglig dose på mindre enn 14 mg/kg kroppsvekt, må pasientens respons monitoreres, og doseøkning bør vurderes dersom tilstrekkelig effekt ikke oppnås (se pkt. 5.1).

Dosejustering

Det anbefales at serumferritin kontrolleres hver måned og at dosen EXJADE, basert på utviklingen i serumferritin, om nødvendig justeres hver 3. til 6. måned. Dosejusteringer kan gjøres i trinn på 3,5 til 7 mg/kg og skal tilpasses den individuelle pasientens respons og terapeutiske mål (vedlikehold eller reduksjon av jernlagre). Hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med doser på 21 mg/kg (f.eks. serumferritinnivå vedvarende over 2500 µg/l og som ikke viser en synkende trend over tid) kan doser opp til 28 mg/kg vurderes. Det er foreløpig begrenset mengde langtidsdata på sikkerhet og effekt fra kliniske studier utført med EXJADE dispergerbare tablett med doser over 30 mg/kg (264 pasienter ble fulgt i gjennomsnitt ett år etter doseøkning). Hvis kontroll av hemosiderose er veldig dårlig ved doser opp til 21 mg/kg er det mulig at en ytterligere økning (til maksimum 28 mg/kg) ikke gir tilfredsstillende kontroll og andre behandlingsalternativ bør vurderes. Dersom tilfredsstillende kontroll ikke oppnås ved doser over 21 mg/kg bør ikke behandling med denne dosen fortsette og andre behandlingsalternativ bør vurderes når det er mulig. Doser over 28 mg/kg anbefales ikke, da det kun er begrenset erfaring med doser på dette nivået (se pkt. 5.1).

Hos pasienter behandlet med doser over 21 mg/kg bør en dosereduksjon i trinn på 3,5 til 7 mg/kg vurderes når man har oppnådd kontroll (f.eks. serumferritinnivå vedvarende under 2500 µg/l og som viser en synkende trend over tid). Hos pasienter der man har nådd målet for serumferritinnivå (vanligvis mellom 500 og 1000 µg/l), bør dosereduksjon i trinn på 3,5 til 7 mg/kg vurderes for å opprettholde serumferritinnivå innen målområdet. Dersom serumferritin vedvarende er lavere enn 500 µg/l, bør det vurderes å avbryte behandlingen (se pkt. 4.4).

Ikke-transfusjonsavhengig talassemi

Chelaterende behandling bør kun startes opp dersom jernoverskudd er påvist (jernkonsentrasjon i leveren [LIC] ≥ 5 mg Fe/g tørrvekt [dw] eller vedvarende serumferritin >800 µg/l). LIC er den anbefalte metoden for påvisning av jernoverskudd og bør brukes hvis tilgjengelig. Forsiktighet bør utvises ved chelaterende behandling for å redusere risikoen for at det bindes for mye jern hos alle pasienter.

EXJADE filmdrasjerte tablett utviser høyere biotilgjengelighet sammenlignet med EXJADE formulert som dispergerbare tablett (se pkt. 5.2). Ved bytte fra dispergerbare tablett til filmdrasjerte tablett, bør dosen av filmdrasjerte tablett være 30 % lavere enn dosen av dispergerbare tablett, avrundet til nærmeste hele tablett.

Tilsvarende doser for de ulike formuleringene er vist i tabellen nedenfor.

Tabell 2 Anbefalte doser ved ikke-transfusjonsavhengig talassemi

	Filmdrasjerte tabletter/granulat	Dispergerbare tabletter	Jern- konsentrasjon i lever (LIC)*	Serum ferritin
Startdose	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag	≥ 5 mg Fe/g dw	el. > 800 μ g/l
Monitorering				Månedlig
Justeringstrin n	Økning		≥ 7 mg Fe/g dw	el. > 2000 μ g/l
(hver	3,5 - 7 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag		
3.- 6. måned)	Reduksjon		< 7 mg Fe/g dw	el. ≤ 2000 μ g/l
	3,5 - 7 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag		
Maksimal dose	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag		
	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag		
	For voksne		ikke bestemt	og ≤ 2000 μ g/l
	For pediatriske pasienter			
Avbrudd			< 3 mg Fe/g dw	el. < 300 μg/l
Gjentatt behandling	Anbefales ikke			

*LIC er den anbefalte metoden for å bestemme jernoverskudd.

Startdose

Anbefalt daglig startdose for EXJADE filmdrasjerte tabletter hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi er 7 mg/kg kroppsvekt.

Dosejustering

Det anbefales at serumferritin kontrolleres hver måned. Etter hver 3. til 6. måned med behandling bør en doseøkning i trinn på 3,5 til 7 mg/kg vurderes dersom pasientens LIC er ≥ 7 mg Fe/g dw eller dersom serumferritin er vedvarende > 2000 μ g/l og ikke viser en synkende trend og pasienten tolererer legemidlet godt. Doser på over 14 mg/kg er ikke anbefalt siden det ikke er erfaring med doser over dette nivået hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi.

Hos pasienter uten kontrollert LIC og serumferritin ≤ 2000 μ g/l bør ikke dosen overskride 7 mg/kg.

Hos pasienter hvor dosen ble økt til > 7 mg/kg anbefales en dosereduksjon til 7 mg/kg eller mindre når LIC er < 7 mg Fe/g dw eller serumferritin er ≤ 2000 μ g/l.

Avslutning av behandling

Når et tilfredsstillende jernnivå i kroppen er nådd (LIC < 3 mg Fe/g dw eller serumferritin < 300 μ g/l) bør behandlingen avsluttes. Det finnes ingen tilgjengelige data på behandling av pasienter som reakkumulerer jern etter å ha oppnådd et tilfredsstillende jernnivå i kroppen og derfor kan gjenopptakelse av behandling ikke anbefales.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Doseringsanbefalingene til eldre er de samme som beskrevet over. I kliniske studier opplevde eldre pasienter bivirkninger hyppigere enn yngre pasienter (spesielt diaré). Eldre pasienter bør monitoreres nøye med tanke på bivirkninger som kan kreve dosejustering.

Pediatrik populasjon

Jernoverskudd etter blodoverføring:

Doseringsanbefalingene til barn i alderen 2 til 17 år med jernoverskudd etter blodoverføring er de samme som for voksne pasienter. Når dosen beregnes må det tas hensyn til endringer i barnets vekt over tid.

Hos barn mellom 2 og 5 år med jernoverskudd etter blodoverføring er eksponeringen lavere enn hos voksne (se pkt. 5.2). Denne aldersgruppen kan derfor trenge høyere doser enn det som kreves hos voksne. Startdosen bør imidlertid være den samme som for voksne, etterfulgt av individuelle titreringer.

Ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer:

Hos pediatriske pasienter med ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer, bør dosen ikke overskride 7 mg/kg. Hos disse pasientene, er en mer nøyaktig monitorering av LIC og serumferritin essensielt for å unngå at det bindes for mye jern: i tillegg til månedlige serumferritinmålinger, bør LIC kontrolleres hver tredje måned når serumferritin er ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Barn fra fødsel til 23 måneder:

Sikkerhet og effekt av EXJADE hos barn fra fødsel til 23 måneder har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nedsatt nyrefunksjon

EXJADE har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og er kontraindisert hos pasienter med estimert kreatininclearance på <60 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

EXJADE er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) bør dosen reduseres betraktelig, etterfulgt av progressiv økning opp til en grense på 50 % (se pkt. 4.4 og 5.2). EXJADE må brukes med forsiktighet hos slike pasienter. Leverfunksjonen bør kontrolleres før behandlingsstart, hver annen uke i løpet av den første måneden, og deretter månedlig hos alle pasienter (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

De filmdrasjerte tablettene bør svelges hele med litt vann. Hvis pasienten ikke kan svelge hele tabletter, kan de filmdrasjerte tablettene knuses og administreres ved å drysse hele dosen på bløt mat, f.eks. yoghurt eller eplemos. Hele dosen skal inntas umiddelbart, og ikke lagres til senere bruk.

De filmdrasjerte tablettene skal tas én gang daglig, fortrinnsvis til samme tid hver dag, og kan tas på fastende mage eller sammen med et lett måltid (se pkt. 4.5 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kombinasjon med annen jern-chelaterende behandling ettersom sikkerheten ved slike kombinasjoner ikke er fastslått (se pkt. 4.5).

Pasienter med estimert kreatininclearance på <60 ml/min.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nyrefunksjon

Deferasiroks har kun blitt undersøkt hos pasienter med utgangsnivå av serumkreatinin innenfor normalområdet for alder.

I kliniske studier forekom økning i serumkreatinin på >33 % ved ≥ 2 påfølgende målinger hos ca. 36 % av pasientene, noen ganger over øvre grense for normalområdet. Disse var doseavhengige. Hos ca. to tredjedeler av pasientene med økning gikk serumkreatinin tilbake til under 33 %-nivået uten dosejustering. Hos den siste tredjedelen var det ikke alltid samsvar mellom økning i serumkreatinin og en dosereduksjon eller avbrudd i behandlingen. I noen tilfeller har det kun blitt observert en stabilisering av serumkreatininnivåene etter dosereduksjon. Tilfeller av akutt nyresvikt er rapportert i perioden etter markedsføring av deferasiroks (se pkt. 4.8). Etter markedsføring har det vært noen tilfeller der forverring av nyrefunksjon har ført til nyresvikt som krever midlertidig eller permanent dialyse.

Årsakene til økningen i serumkreatinin har foreløpig ikke blitt klarlagt. Serumkreatinin bør kontrolleres spesielt nøye hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som hemmer nyrefunksjonen, og hos pasienter som får høye doser deferasiroks og/eller lav transfusjonshastighet (<7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat, eller <2 enheter/måned for voksne). Selv om det i kliniske studier ikke ble sett en økning av renale bivirkninger ved doseøkning av EXJADE dispergerbare tablettar til doser over 30 mg/kg kan ikke en økt risiko for renale bivirkninger ved filmdrasjerte tablettar med doser over 21 mg/kg utelukkes.

Det anbefales at serumkreatinin bestemmes to ganger før behandlingen startes opp. **Serumkreatinin, kreatininclearance** (estimert med Cockcroft-Gault- eller MDRD-formelen hos voksne, og med Schwartz-formelen hos barn) og/eller plasma cystatin C-nivå **bør monitoreres før behandlingen, ukentlig den første måneden etter oppstart eller endring av EXJADE-behandlingen (inkludert bytte av formulering) og deretter månedlig**. Pasienter med nyresykdommer og pasienter som behandles med legemidler som reduserer nyrefunksjonen kan ha en høyere risiko for komplikasjoner. En må sørge for å opprettholde tilstrekkelig væskebalanse hos pasienter som får diaré eller oppkast.

Etter markedsføring har det vært rapporter om metabolsk acidose som har oppstått under behandling med deferasiroks. De fleste av disse pasientene hadde nedsatt nyrefunksjon, renal tubulopati (Fanconis syndrom) eller diaré, eller tilstander hvor syre-base-ubalanse er en kjent komplikasjon. Syre-base-balansen bør overvåkes som klinisk indisert i disse populasjonene. Avbrudd av EXJADE-behandling bør vurderes hos pasienter som utvikler metabolsk acidose.

Etter markedsføring har det vært rapportert om flere tilfeller av alvorlige former for nyretubulipati (slik som Fanconis syndrom) og nyresvikt assosiert med endringer i bevissthet i forbindelse med hyperammoniemiisk encefalopati hos pasienter behandlet med deferasiroks, hovedsakelig hos barn. Det anbefales å vurdere hyperammoniemiisk encefalopati og måle ammoniumnivåene hos pasienter som utvikler endringer i mental status som ikke kan forklares mens de behandles med Exjade.

Tabell 3 Dosejustering og avbrudd av behandling basert på monitorering av nyreverdi

	Serumkreatinin		Kreatininclearance
Før oppstart av behandling	To ganger (2x)	og	Én gang (1x)
Kontraindisert			< 60 ml/min
Monitorering			
- Første måneden etter start av behandling eller dosejustering (inkludert bytte av formulering)	Ukentlig	og	Ukentlig
- Deretter	Månedlig	og	Månedlig
Reduksjon av daglig dose med 7 mg/kg/dag (filmbrasjert tablettformulering), dersom følgende nyreparametre observeres ved to påfølgende kontroller og ikke kan tilskrives andre årsaker			
Voksne pasienter	> 33 % over gjennomsnitt før behandling	og	Reduseres < LLN* (< 90 ml/min)
Pediatrike pasienter	> ULN** etter alder	og/eller	Reduseres < LLN* (< 90 ml/min)
Etter dosereduksjon, avbryt behandling, dersom			
Voksne og pediatrike pasienter	Forblir > 33 % over gjennomsnitt før behandling	og/eller	Reduseres < LLN* (< 90 ml/min)
*LLN: lower limit of the normal range (nedre grense av normalområdet) **ULN: upper limit of the normal range (øvre grense av normalområdet)			

Behandling kan gjenopptas avhengig av individuelle kliniske vurderinger.

Dosereduksjon eller -avbrudd kan også vurderes dersom det oppstår unormale nivåer av markører for tubulær nyrefunksjon og/eller som klinisk indisert:

- Proteinuri (test bør utføres før start av behandling og deretter månedlig)
- Glykosuri hos ikke-diabetikere og lavt nivå av kalium, fosfat, magnesium eller urat i serum, fosfaturi, aminosyreuri (monitorer etter behov).

Renale tubulopatier har hovedsakelig vært rapportert hos barn og ungdom med beta-talassemi som har vært behandlet med EXJADE.

Pasienter bør henvises til en nyrespesialist, og videre spesialiserte undersøkelser (som nyrebiopsi) kan vurderes dersom følgende oppstår til tross for dosereduksjon og -avbrudd:

- Serumkreatinin forblir signifikant forhøyet og
- Vedvarende abnormaliteter i andre markører på nyrefunksjon (proteinuri, Fanconi syndrom).

Leverfunksjon

Forhøyede leverfunksjonsverdier er sett hos pasienter som er behandlet med deferasiroks. Etter markedsføring har tilfeller av leversvikt, hvorav noen var fatale, vært rapportert. Alvorlig former assosiert med endringer i bevissthet i forbindelse med hyperammoniemisk encefalopati kan forekomme hos pasienter som behandles med deferasiroks, spesielt hos barn. Det anbefales å vurdere hyperammoniemisk encefalopati og måle ammoniumnivåene hos pasienter som utvikler endringer i mental status som ikke kan forklares mens de behandles med Exjade. Forsiktighet må utvises for å opprettholde tilstrekkelig hydrering hos pasienter som utsettes for væsketap (slik som diaré eller oppkast), spesielt hos barn med akutt sykdom. De fleste rapportene om leversvikt involverte pasienter med betydelige morbiditeter, inkludert preeksisterende levercirrhose. At deferasiroks har en rolle som medvirkende eller forverrende faktor kan imidlertid ikke utelukkes (se pkt. 4.8).

Det anbefales at serumtransaminaser, bilirubin og alkalisk fosfatase kontrolleres før oppstart av behandlingen, hver 2. uke i løpet av den første måneden og deretter hver måned. Dersom det er en vedvarende og progressiv økning i serumtransaminaseni nivåene, som ikke kan tilskrives andre årsaker, bør EXJADE seponeres. Så snart årsaken til de unormale leverfunksjonsverdiene er avdekket, eller når nivåene er normalisert, kan man vurdere forsiktig gjenopptak av behandlingen med en lavere dose, etterfulgt av gradvis opptrapping av dosen.

EXJADE anbefales ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 5.2).

Tabell 4 Sammendrag av anbefalinger til sikkerhetsmonitorering

Test	Frekvens
Serumkreatinin	To ganger før initiering av behandling. Ukentlig under første behandlingsmåned eller etter dosejustering (inkludert bytte av formulering). Deretter månedlig.
Kreatininclearance og/eller cystatin C i plasma	Før behandling. Ukentlig under første behandlingsmåned eller etter dosejustering (inkludert bytte av formulering). Deretter månedlig.
Proteinuri	Før behandling. Deretter månedlig
Tilleggsmarkører for renal tubulær funksjon (f.eks. glukosuri hos ikke-diabetikere, lave serumnivåer av kalium, fosfat, magnesium eller urinsyre, fosfaturi, aminosyreuri)	Ved behov.
Serumtransaminaser, bilirubin, alkalisk fosfatase	Før oppstart av behandling. Annenhver uke den første måneden av behandlingen. Deretter månedlig.
Kontroll av hørsel og syn	Før oppstart av behandling. Deretter årlig.
Kroppsvekt, høyde og kjønnsutvikling	Før behandling. Årlig hos barn.

Hos pasienter med kort levealder (f.eks. høy-risiko myelodysplastiske syndromer), spesielt når komorbiditeter kan øke risikoen for bivirkninger, kan nytten av EXJADE være begrenset og dårligere enn risikoen. Som en konsekvens er behandling med EXJADE ikke anbefalt hos disse pasientene.

Forsiktighet bør utvises hos eldre pasienter på grunn av økt hyppighet av bivirkninger (spesielt diaré).

Data fra barn med ikke-transfusjonsavhengig talassemi er svært begrenset (se pkt. 5.1). Som en konsekvens av dette, bør behandling med EXJADE overvåkes nøye for å oppdage bivirkninger og følge jernbyrden i den pediatriske populasjonen. I tillegg, før barn med stort jernoverskudd med ikke-transfusjonsavhengig talassemi behandles med EXJADE, bør legen ta i betraktning at konsekvensene av langtidseksponering hos disse pasientene så langt ikke er kjent.

Gastrointestinale sykdommer

Sår dannelse og blødning i øvre gastrointestinaltraktus har blitt rapportert hos pasienter, inkludert barn og ungdom, som får deferasiroks. Flere sår har blitt observert hos noen pasienter (se pkt. 4.8). Det har vært rapporter om sår komplisert med gastrointestinal perforasjon. Det har også vært rapporter om fatale gastrointestinale blødninger, særlig hos eldre pasienter som hadde hematologiske maligniteter og/eller lavt plateantall. Leger og pasienter bør være oppmerksomme på symptomer på gastrointestinale sår og blødninger ved behandling med EXJADE, og umiddelbart initiere videre utredning og behandling dersom det mistenkes en alvorlig gastrointestinal bivirkning. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tar EXJADE i kombinasjon med substanser som har et kjent ulcerogent potensiale, som for eksempel NSAIDs, kortikosteroider, eller orale bisfosfonater, hos pasienter som får antikoagulantia samt hos pasienter med plateantall under $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/l$) (se pkt. 4.5).

Hudreaksjoner

Det kan oppstå hudutslett ved behandling med EXJADE. Utslettene går i de fleste tilfeller over av seg selv. Når det kan være nødvendig å avslutte behandlingen, kan behandlingen gjenopptas når utslettet har gått over, med en lavere dose etterfulgt av gradvis doseopptrapping. I alvorlige tilfeller kan gjenopptakingen gjøres i kombinasjon med en kort periode med administrering av orale steroider. Alvorlige hudbivirkninger (SCARs, severe cutaneous adverse reactions) inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, har vært rapportert. Hvis enhver SCAR mistenkes, bør behandling med EXJADE avbrytes umiddelbart og ikke startes opp igjen. Ved forskrivning bør pasientene informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner, og de bør følges opp nøye.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Tilfeller av alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner (som anafylaksi og angioødem) har blitt rapportert hos pasienter som får deferasiroks. I de fleste tilfellene inntraff reaksjonen i løpet av den første behandlingsmåned (se pkt. 4.8). Dersom slike reaksjoner inntreffer, bør EXJADE seponeres og nødvendig medisinsk behandling iverksettes. Pasienter som har opplevd en hypersensitivitetsreaksjon bør ikke starte opp igjen med deferasiroks på grunn av fare for anafylaktisk sjokk (se pkt. 4.3).

Syn og hørsel

Hørsels- (nedsatt hørsel) og synsforstyrrelser (uklare linser) er rapportert (se pkt. 4.8). Kontroll av hørsel og syn (inkludert funduskopi) anbefales før behandlingen starter, deretter regelmessig (hver 12. måned). Dersom forstyrrelser merkes i løpet av behandlingen, bør dosereduksjon eller et avbrudd i behandlingen vurderes.

Endringer i blodet

Etter markedsføring har det blitt rapportert leukopeni, trombocytopeni eller pancytopeni (eller forverring av disse cytopeniene) og forverring av anemi hos pasienter behandlet med deferasiroks. De fleste av disse pasientene hadde allerede eksisterende hematologiske sykdommer som ofte er forbundet med benmargssvikt. En medvirkende eller forverrende rolle kan imidlertid ikke utelukkes. Hos pasienter som utvikler cytopeni som ikke kan forklares bør seponering vurderes.

Andre vurderinger

Månedlig kontroll av serumferritin anbefales for å vurdere pasientens respons på behandlingen (se pkt. 4.2). Dersom serumferritin vedvarende er lavere enn $500\ \mu\text{g/l}$ (ved jernoverskudd pga. blodoverføringer) eller lavere enn $300\ \mu\text{g/l}$ (ved ikke-transfusjonsavhengig talassemi), bør det vurderes å avslutte behandlingen.

Resultatene fra testene av serumkreatinin, serumferritin og serumtransaminaser bør registreres og regelmessig vurderes med hensyn på trender.

Vekst og kjønnsutvikling ble ikke påvirket hos barn som ble behandlet med deferasiroks i to kliniske studier av opp til fem års varighet (se pkt. 4.8). Som en generell forsiktighetsregel bør man allikevel ved behandling av barn med jernoverskudd etter blodoverføringer, kontrollere kroppsvekt, høyde og kjønnsutvikling både før behandling og deretter regelmessig (hver 12. måned).

Hjertedysfunksjon er en kjent komplikasjon av jernoverskudd. Ved langtidsbehandling med EXJADE bør hjerterfunksjonen overvåkes hos pasienter med alvorlig jernoverskudd.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sikkerhet av deferasiroks i kombinasjon med andre jern-chelaterende legemidler er ikke fastslått. Det må derfor ikke brukes sammen med annen jern-chelaterende behandling (se pkt. 4.3).

Interaksjon med mat

C_{maks} av deferasiroks filmdrasjerte tablett økte (med 29 %) når de ble tatt med et fettrikt måltid. EXJADE filmdrasjerte tablett kan tas enten på fastende mage eller med et lett måltid, helst på samme tid hver dag (se pkt. 4.2 og 5.2).

Legemidler som kan redusere systemisk eksponering av EXJADE

Deferasiroks' metabolisme er avhengig av UGT-enzymmer (uridindifosfat-glukuronosyltransferaser). I en studie hos friske frivillige førte samtidig administrering av deferasiroks (én enkelt dose på 30 mg/kg, formulert som dispergerbar tablett) og den potente UGT-induseren rifampicin (gjentatt dosering med 600 mg/dag) til en reduksjon i deferasirokseksponeringen med 44 % (90 % KI: 37 % - 51 %). Samtidig bruk av EXJADE og potente UGT-indusere (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, ritonavir) kan derfor medføre redusert effekt av EXJADE. Pasientens serumferritin bør kontrolleres under og etter kombinasjonsbehandlingen, og EXJADE-dosen justeres dersom nødvendig.

I en mekanistisk studie for å undersøke grad av enterohepatisk resirkulering reduserte kolestyramin signifikant deferasirokseksponeringen (se pkt. 5.2).

Interaksjon med midazolam og andre legemidler som metaboliseres av CYP3A4

I en studie hos friske frivillige førte samtidig administrering av deferasiroks dispergerbare tablett og midazolam (et CYP3A4-substrat) til en reduksjon i midazolameksponering med 17 % (90 % KI: 8 % - 26 %). Denne effekten kan være mer uttalt under kliniske forhold. På grunn av en mulig redusert effekt bør derfor forsiktighet utvises når deferasiroks kombineres med substanser som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. ciklosporin, simvastatin, hormonelle prevensjonsmidler, bepridil, ergotamin).

Interaksjon med repaglinid og andre legemidler som metaboliseres av CYP2C8

I en studie hos friske frivillige førte samtidig administrering av deferasiroks, en moderat CYP2C8-hemmer, (30 mg/kg daglig, formulert som dispergerbare tablett) og repaglinid, ett CYP2C8-substrat, gitt som en enkelt dose på 0,5 mg, til en økning i AUC og C_{maks} for repaglinid på henholdsvis 2,3 ganger (90 % KI [2,03-2,63]) og 1,6 ganger (90 % KI [1,42-1,84]). Siden interaksjonen ikke er vist ved doser høyere enn 0,5 mg for repaglinid, bør samtidig bruk av deferasiroks og repaglinid unngås. Dersom der er nødvendig å kombinere de to må det foretas en nøye klinisk monitorering og blodglukosemonitorering (se pkt 4.4). En interaksjon mellom deferasiroks og andre CYP2C8-substrater som paklitaksel kan ikke utelukkes.

Interaksjon med teofyllin og andre legemidler som metaboliseres av CYP1A2

I en studie hos friske frivillige førte samtidig administrering av deferasiroks, som er en CYP1A2-hemmer, (gjentatt dose på 30 mg/kg daglig, formulert som dispergerbar tablett) og CYP1A2-substratet teofyllin (enkeltdose på 120 mg) til en økning i AUC for teofyllin på 84 % (90 % KI: 73 % til 95 %). C_{max} for enkeltdosen ble ikke påvirket, men en økning i C_{max} for teofyllin ved kronisk dosering er forventet. Samtidig bruk av deferasiroks og teofyllin er derfor ikke anbefalt. Dersom deferasiroks og teofyllin brukes samtidig bør monitorering av teofyllinkonsentrasjonen og reduksjon av teofyllindosen vurderes. En interaksjon mellom deferasiroks og andre CYP1A2-substrater kan ikke utelukkes. For substanser som hovedsakelig metaboliseres av CYP1A2 og har et smalt terapeutisk vindu (f.eks. klozapin, tizanidin), gjelder de samme anbefalingene som for teofyllin.

Annen informasjon

Samtidig administrering av deferasiroks og antacida som inneholder aluminium er ikke formelt undersøkt. Selv om deferasiroks har lavere affinitet for aluminium enn jern, anbefales det ikke at deferasiroks tas sammen med antacida som inneholder aluminium.

Samtidig administrering av deferasiroks og substanser med kjent ulcerogent potensiale, som for eksempel NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre i høye doser), kortikosteroider eller orale bisfosfonater kan øke risikoen for gastrointestinal toksisitet (se pkt. 4.4). Samtidig administrering av deferasiroks og antikoagulantia kan også øke risikoen for gastrointestinal blødning. Nøye klinisk overvåkning er nødvendig når deferasiroks kombineres med disse substansene.

Samtidig administrasjon av deferasiroks og busulfan resulterte i økt eksponering for busulfan (AUC), men mekanismen for denne interaksjonen er fortsatt ikke kjent. Hvis mulig bør farmakokinetikken (AUC, clearance) til en testdose av busulfan undersøkes for å kunne gjøre dosejusteringer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

For deferasiroks foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Dyrestudier har vist enkelte reproduksjonstoksiske effekter ved maternalt toksiske doser (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Som forholdsregel anbefales det at EXJADE ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

EXJADE kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.5). Kvinner som kan bli gravide anbefales å bruke ikke-hormonelle prevensjonsmetoder i tillegg eller alternativt når de bruker EXJADE.

Amming

I dyrestudier ble deferasiroks raskt og i stor grad utskilt i morsmelk. Det ble ikke sett effekter på avkommet. Det er ukjent om deferasiroks blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Amming anbefales ikke når EXJADE tas.

Fertilitet

Det er ingen fertilitetsdata på mennesker tilgjengelig. Hos dyr ble det ikke funnet effekter på hann- eller hunndyrets fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

EXJADE har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever mindre vanlige bivirkninger som svimmelhet, bør utvise varsomhet ved bilkjøring eller bruk av maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Ved kronisk behandling med deferasiroks dispergerbare tabletter hos voksne og barn, var de hyppigst rapporterte bivirkningene fra de utførte kliniske studiene gastrointestinale (hovedsakelig kvalme, oppkast, diaré eller magesmerter) og hudutslett. Diaré er oftere rapportert hos barn fra 2 til 5 år og hos eldre. Disse reaksjonene er doseavhengige, som oftest milde til moderate, vanligvis forbigående, og går som oftest over selv om behandlingen fortsetter.

I kliniske studier med deferasiroks forekom doseavhengig økning i serumkreatinin hos ca. 36 % av pasientene, men de fleste forble innenfor normalområdet. Reduksjoner i gjennomsnittlig kreatininclearance har blitt observert hos både pediatriske og voksne pasienter med beta-talassemi og jernoverskudd i løpet av det første behandlingsåret, men det er vist av dette ikke reduseres ytterligere i de påfølgende behandlingsårene. Økninger i levertransaminaser har blitt rapportert.

Sikkerhetsovervåkningsplaner for nyre- og leverparametre anbefales. Hørselsforstyrrelser og synsforstyrrelser (uklar linse) er mindre vanlig, og årlige undersøkelser er også anbefalt (se pkt. 4.4).

Alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har vært rapportert ved bruk av EXJADE (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene nedenfor er listet opp etter følgende frekvensinndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Ikke kjent:	Pancytopeni ¹ , trombocytopeni ¹ , forverring av anemi ¹ , neutropeni ¹
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent:	Hypersensitivitetsreaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon og angioødem) ¹
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Ikke kjent	Metabolsk acidose ¹
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige:	Angst, søvnforstyrrelser
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Hodepine
Mindre vanlige:	Svimmelhet
Øyesykdommer	
Mindre vanlige:	Katarakt, makulopati
Sjeldne	Optisk nevritt
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige:	Døvhets
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	Laryngeale smerter
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Diaré, forstoppelse, oppkast, kvalme, abdominale smerter, abdominal distensjon, dyspepsi
Mindre vanlige:	Gastrointestinal blødning, magesår (inkludert flere sår), duodenalsår, gastritt
Sjeldne:	Øsofagitt
Ikke kjent	Gastrointestinal perforasjon ¹ , akutt pankreatitt ¹

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige:	Økning i transaminaser
Mindre vanlige:	Hepatitt, cholelithiasis
Ikke kjent:	Leversvikt ^{1, 2}

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige:	Utslett, kløe
Mindre vanlige:	Pigmentforstyrrelser
Sjeldne:	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Ikke kjent:	Stevens-Johnsons syndrom ¹ , hypersensitivitetsvaskulitt ¹ , urtikaria ¹ , erytema multiforme ¹ , alopeci ¹ , toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ¹

Sykdommer i nyre og urinveier

Svært vanlige:	Økning av kreatinin i blodet
Vanlige:	Proteinuri
Mindre vanlige:	Renal tubulær sykdom ² (ervertet Fanconis syndrom), glukosuri
Ikke kjent:	Akutt nyresvikt ^{1, 2} , tubulointerstitiell nefritt ¹ , nefrolithiasis ¹ , renal tubulær nekrose ¹

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige:	Pyreksi, ødem, fatigue
-----------------	------------------------

¹ Bivirkninger som er rapportert i perioden etter markedsføring. Disse er innhentet fra spontanrapporter, hvor det ikke alltid er mulig å fastsette nøyaktig frekvens eller årsakssammenheng relatert til eksponering for legemidlet.

² Alvorlige former assosiert med endringer i bevissthet i forbindelse med hyperammoniemi encefalopati har vært rapportert.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Gallesten og relaterte sykdommer i galleveiene ble rapportert hos omtrent 2 % av pasientene. Økninger i levertransaminaser ble rapportert som en bivirkning hos 2 % av pasientene. Større økninger i transaminaser enn 10 ganger øvre grense for normalt nivå, noe som tyder på hepatitt, var mindre vanlig (0,3 %). Etter markedsføring har tilfeller av leversvikt, noen med fatalt utfall, blitt rapportert med deferasiroks formulert som dispergerbar tablett, særlig hos pasienter med preeksisterende levercirrhose (se pkt. 4.4). Etter markedsføring har det vært rapporter om metabolsk acidose. De fleste av disse pasientene hadde nedsatt nyrefunksjon, renal tubulopati (Fanconis syndrom) eller diaré, eller tilstander hvor syre-base-ubalanse er en kjent komplikasjon (se pkt. 4.4). Tilfeller av alvorlig akutt pankreatitt ble observert uten påvist underliggende galleveissykdommer. Som for annen jern-chelaterende behandling, er det i mindre vanlige tilfeller observert hørselstap av høyfrekvente lyder og uklarheter i linsene (tidlig katarakt) hos pasienter behandlet med deferasiroks (se pkt. 4.4).

Kreatininclearance ved jernoverskudd etter blodoverføring

I en retrospektiv metaanalyse av 2102 voksne og pediatrike pasienter med beta-talassemier og jernoverskudd etter blodoverføring behandlet med deferasiroks dispergerbare tabletter i to randomiserte og fire åpne studier med inntil fem års varighet, ble det observert en reduksjon i gjennomsnittlig kreatininclearance på 13,2 % hos voksne pasienter (95 % KI: -14,4 % til -12,1 %; n=935) og 9,9 % (95 % KI: -11,1 % til -8,6 %; n=1142) hos pediatrike pasienter i løpet av det første behandlingsåret. Hos 250 pasienter som ble fulgt i inntil fem år ble det ikke observert noen ytterligere reduksjon i gjennomsnittlig kreatininclearancenivå.

Klinisk studie hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer

I en 1-årig studie hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi og jernoverskudd (doser av dispergerbare tabletter på 10 mg/kg/dag) var diaré (9,1 %), utslett (9,1 %) og kvalme (7,3 %) de hyppigst rapporterte legemiddelrelaterte bivirkningene. Unormale verdier av serumkreatinin og kreatininclearance ble rapportert hos henholdsvis 5,5 % og 1,8 % av pasientene. Forhøyede nivåer av levertransaminaser høyere enn 2 ganger baseline og 5 ganger øvre grense av normalverdien, ble rapportert hos 1,8 % av pasientene.

Pediatrik populasjon

Vekst og kjønnsutvikling ble ikke påvirket hos barn som ble behandlet med deferasiroks i to kliniske studier av opp til fem års varighet (se pkt. 4.4).

Diaré er rapportert hyppigere hos pasienter i alderen 2 til 5 år enn hos eldre pasienter.

Renal tubulopati er hovedsakelig rapportert hos barn og ungdom med beta-talassemi behandlet med deferasiroks. I rapporter mottatt etter markedsføring, forekom en høy andel av tilfellene av metabolsk acidose hos barn i sammenheng med Fanconis syndrom.

Akutt pankreatitt er rapportert, spesielt hos barn og ungdom.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Tilfeller av overdosering (2-3 ganger høyere enn forskrevet dose i flere uker) har blitt rapportert. I ett tilfelle førte det til subklinisk hepatitt, som forsvant etter doseringsavbrudd. Enkelt-doser på 80 mg/kg med deferasiroks formulert som dispergerbar tablett (tilsvarer en dose filmdrasjerte tablett på 56 mg/kg) forårsaket mild kvalme og diaré hos pasienter med talassemi og jernoverskudd.

Akutte tegn på overdosering kan inkludere kvalme, oppkast, hodepine og diaré. Overdosering kan behandles ved å fremkalle oppkast eller ved mageskylling, og ved symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: jernbindende stoffer, ATC-kode: V03A C03

Virkningsmekanisme

Deferasiroks er en oral aktiv chelator som er sterkt selektiv overfor treverdige jern. Det er en tridentat ligand som binder jern med høy affinitet i forholdet 2:1. Deferasiroks fremmer utskillelsen av jern, hovedsakelig i feces. Deferasiroks har lav affinitet til sink og kobber og forårsaker ikke vedvarende lavt serumnivå av disse metallene.

Farmakodynamiske effekter

I en metabolismestudie på jernbalansen hos voksne pasienter med talassemi og jernoverskudd, førte daglige doser deferasiroks på 10, 20 og 40 mg/kg (formulert som dispergerbar tablett) til en gjennomsnittlig netto ekskresjon på henholdsvis 0,119, 0,329 og 0,445 mg Fe/kg kroppsvekt/dag.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kliniske effektstudier ble utført med deferasiroks formulert som dispergerbare tablett.

Deferasiroks har blitt undersøkt hos 411 voksne (≥ 16 år) og 292 barn (i alderen 2 til < 16 år) med kronisk jernoverskudd etter blodoverføringer. Av barna var 52 stk i alderen 2 til 5 år. De underliggende årsakene til blodoverføringene omfattet beta-talassemi, sigdcellesykdom og andre medfødte eller ervervede anemier (myelodysplastiske syndromer, Diamond-Blackfan-syndrom, aplastisk anemi og andre svært sjeldne anemier).

Daglig behandling med deferasiroks formulert som dispergerbar tablett med doser på 20 og 30 mg/kg i ett år hos voksne og barn med beta-talassemi som fikk hyppige blodoverføringer, førte til reduksjon i indikatorer for totalt jernnivå i kroppen. Jernkonsentrasjonen i lever ble i gjennomsnitt redusert med henholdsvis ca. -0,4 og -8,9 mg Fe/g lever (biopsi tørrvekt (dw)), og serumferritin ble i gjennomsnitt redusert med henholdsvis ca. -36 og -926 µg/l. Ved de samme dosene var forholdet jerneskresjon/jerninntak henholdsvis 1,02 (hvilket indikerer en netto jernbalanse) og 1,67 (hvilket indikerer netto jernutskillelse). Deferasiroks induerte tilsvarende responser hos pasienter med andre anemier og jernoverskudd. Daglige doser på 10 mg/kg (formulert som dispergerbar tablett) i ett år kan opprettholde jernnivået i lever og serumferritinnivåer, og induere netto jernbalanse hos pasienter som får uregelmessige blodoverføringer eller utskiftingstransfusjon. Serumferritin vurdert ved månedlige kontroller reflekterte endringer i jernkonsentrasjonene i lever, noe som indikerer at endringer i serumferritin kan brukes til å monitorere responsen på behandlingen. Begrensede kliniske data (29 pasienter med normal hjertefunksjon i utgangspunktet) ved bruk av MRI tyder på at behandling med deferasiroks 10-30 mg/kg/dag (formulert som dispergerbar tablett) i 1 år også kan redusere jernnivåene i hjertet (MRI T2* økte i gjennomsnitt fra 18,3 til 23,0 millisekunder).

Hovedanalysen av den pivotale komparative studien med 586 pasienter med beta-talassemi og jernoverskudd etter blodoverføringer viste ikke non-inferiority av deferasiroks dispergerbare tabletter sammenlignet med deferoksamin i analyser av den totale pasientpopulasjonen. Fra post-hoc-analysene av denne studien fremgikk det at kriteriene for non-inferiority ble oppfylt hos en subgruppe av pasientene som hadde jernkonsentrasjon i lever på ≥ 7 mg Fe/g dw og som ble behandlet med deferasiroks dispergerbare tabletter (20 og 30 mg/kg) eller deferoksamin (35 til ≥ 50 mg/kg). Hos pasienter med jernkonsentrasjon i lever på < 7 mg Fe/g dw behandlet med deferasiroks dispergerbare tabletter (5 og 10 mg/kg) eller deferoksamin (20 til 35 mg/kg) kunne non-inferiority imidlertid ikke fastslås på grunn av ubalanse i dosering av de to chelatorene. Denne ubalansen oppsto fordi pasientene som fikk deferoksamin kunne fortsette på den dosen de fikk før de gikk inn i studien selv om denne var høyere enn den protokolldefinerte dosen. 56 pasienter under 6 år deltok i denne pivotale studien, 28 av dem fikk deferasiroks dispergerbare tabletter.

Det fremgikk av prekliniske og kliniske studier at deferasiroks dispergerbare tabletter kan være like aktiv som deferoksamin når det brukes i doseforholdet 2:1 (dvs. en dose med deferasiroks dispergerbar tablett som er numerisk halvparten av deferoksamin-dosen). For deferasiroks filmdrasjerte tabletter, kan doseforholdet 3:1 vurderes (dvs. en dose med deferasiroks filmdrasjerte tabletter som numerisk er en tredjedel av en dose deferoksamin). Doseringsanbefalingen ble imidlertid ikke prospektivt vurdert i de kliniske studiene.

Pasienter med jernkonsentrasjon i lever på ≥ 7 mg Fe/g dw og med ulike, sjeldne anemier eller sigdcellesykdom, som fikk deferasiroks dispergerbare tabletter opp til 20 og 30 mg/kg, oppnådde i tillegg en reduksjon i serumferritin og konsentrasjon av jern i lever som var sammenlignbar med det som ble oppnådd hos pasienter med beta-talassemi.

I en 5-årig observasjonsstudie hvor 267 barn i alderen 2 til < 6 år (ved inklusjon) med hemosiderose etter transfusjon fikk deferasiroks, var det ingen klinisk relevante forskjeller i sikkerhet- og tolerabilitetsprofilen til Exjade hos pediatrike pasienter i alderen 2 til < 6 år sammenlignet med den generelle voksne og eldre pediatrike populasjonen. Dette inkluderte økninger i serumkreatinin på > 33 % og over øvre grense av normalverdi ved ≥ 2 påfølgende anledninger (3,1 %), samt økning i alaninaminotransferase (ALAT) større enn 5 ganger øvre grense av normalverdi (4,3 %). Enkelthendelser med økning i ALAT og aspartataminotransferase ble rapportert hos henholdsvis 20,0 % og 8,3 % av de 145 pasientene som fullførte studien.

I en studie for vurdering av sikkerhet for deferasiroks filmdrasjerte og dispergerbare tabletter ble 173 voksne og pediatrike pasienter med transfusjonsavhengige talassemi eller myelodysplastisk syndrom behandlet i 24 uker. Den observerte sikkerhetsprofilen var sammenlignbar for filmdrasjerte og dispergerbare tabletter.

Hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer og jernoverskudd ble behandling med deferasiroks dispergerbare tablett undersøkt i en 1-årig, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie. Studien sammenlignet effekten av to ulike deferasiroks dispergerbar tablett-regimer (startdose på 5 og 10 mg/kg/day, 55 pasienter i hver arm) og av motsvarende placebo (56 pasienter). 145 voksne og 21 pediatriske pasienter var med i studien. Det primære effektmålet var endring i jernkonsentrasjon i lever (LIC) fra baseline etter 12 måneders behandling. Ett av de sekundære effektmålene var endring i serumferritin fra baseline til fjerde kvartal. Ved en startdose på 10 mg/kg/dag, førte deferasiroks dispergerbare tablett til reduksjoner i målene på total mengde jern i kroppen. Konsentrasjonen av jern i lever ble gjennomsnittlig redusert med 3,80 mg Fe/g dw hos pasienter behandlet med deferasiroks dispergerbare tablett (startdose 10 mg/kg/dag) og økt med 0,38 mg Fe/g dw hos pasienter behandlet med placebo ($p < 0.001$). Serumferritin ble gjennomsnittlig redusert med 222,0 $\mu\text{g/l}$ hos pasienter behandlet med deferasiroks dispergerbare tablett (startdose 10 mg/kg/dag) og økt med 115 $\mu\text{g/l}$ hos pasienter behandlet med placebo ($p < 0.001$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

EXJADE filmdrasjerte tablett utviser høyere biotilgjengelighet sammenlignet med EXJADE formulert som dispergerbar tablett. Etter justering av styrken ved fastende betingelser, var den filmdrasjerte tablettformuleringen (styrke på 360 mg) ekvivalent med EXJADE dispergerbare tablett (styrke på 500 mg) med hensyn til gjennomsnittsarealet under plasmakonsentrasjonskurven som funksjon av tid (AUC). C_{maks} økte med 30 % (90 % KI: 20,3 % - 40,0 %); men en klinisk eksponering/responsanalyse viste imidlertid ikke tegn på klinisk relevante effekter ved en slik økning.

Absorpsjon

Deferasiroks (formulert som dispergerbar tablett) absorberes etter oral administrering med en median tid til maksimal plasmakonsentrasjon (t_{max}) på ca. 1,5 til 4 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten (AUC) av deferasiroks (formulert som dispergerbar tablett) er ca. 70 % sammenlignet med intravenøs dose. Den absolutte biotilgjengeligheten av den filmdrasjerte tablettformuleringen er ikke fastslått. Biotilgjengeligheten av deferasiroks filmdrasjerte tablett var 36 % større enn med dispergerbare tablett.

En farmakokinetisk studie der man undersøkte effekt av samtidig matinntak ved administrering av de filmdrasjerte tablettene er utført. Friske frivillige i fastende tilstand fikk administrert filmdrasjerte tablett med samtidig inntak av enten et måltid med lite fett (fettinnhold < 10 % av kaloriene) eller et fettriakt måltid (fettinnhold > 50 % av kaloriene). Studien indikerte at AUC og C_{maks} ble noe redusert etter måltidet med lite fett (med henholdsvis 11 % og 16 %) og økte etter et fettriakt måltid (med henholdsvis 18 % og 29 %). Økningene i C_{maks} på grunn av endret formulering og på grunn av effekten av et fettriakt måltid kan være additive, og det anbefales derfor at de filmdrasjerte tablettene tas på tom mage eller sammen med et lett måltid.

Distribusjon

Deferasiroks er i stor grad bundet til plasmaproteiner (99 %), nesten utelukkende til serumalbumin, og har et lavt distribusjonsvolum på ca. 14 liter hos voksne.

Biotransformasjon

Deferasiroks metaboliseres hovedsakelig via glukuronidering, med påfølgende biliær ekskresjon. Dekonjugering av glukuronidatene i tarmen, med påfølgende reabsorpsjon (enterohepatisk resirkulasjon), er sannsynlig: i en studie hos friske frivillige medførte administrasjon av cholestyramin etter en enkelt dose deferasiroks en 45 % nedgang i deferasiroks eksponering (AUC).

Deferasiroks glukuronideres hovedsakelig av UGT1A1 og i mindre grad av UGT1A3. Det ser ut til at CYP450-katalysert (oksidativ) metabolisme av deferasiroks er lav hos mennesker (ca. 8 %). Det er ikke observert at hydroksyurea hemmer metabolismen av deferasiroks *in vitro*.

Eliminasjon

Deferasiroks og dets metabolitter utskilles primært i feces (84 % av dosen). Det er minimal renal utskillelse av deferasiroks og dets metabolitter (8 % av dosen). Gjennomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) er i området 8 til 16 timer. Transportørene MRP2 og MXR (BCRP) er involvert i ekskresjon av deferasiroks via galle.

Linearitet/ikke-linearitet

C_{\max} og AUC_{0-24h} for deferasiroks øker tilnærmet lineært med dosen under ”steady state”. Ved gjentatt dosering økte eksponeringen med en akkumulasjonsfaktor på 1,3 til 2,3.

Karakteristika hos pasientgrupper

Barn

Total eksponering av deferasiroks hos ungdom (12 til ≤ 17 år) og barn (2 til < 12 år) etter enkeltdose og gjentatt dosering var lavere enn hos voksne. Hos barn yngre enn 6 år var eksponeringen omtrent 50 % lavere enn hos voksne. Dette er ikke forventet å ha noen klinisk betydning da dosene tilpasses individuelt etter respons.

Kjønn

Kvinner har en moderat lavere tilsynelatende clearance av deferasiroks (17,5 % lavere) sammenlignet med menn. Dette er ikke forventet å ha noen klinisk betydning da dosene tilpasses individuelt etter respons.

Eldre

Farmakokinetikken til deferasiroks er ikke undersøkt hos eldre pasienter (eldre enn 65 år).

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Farmakokinetikken til deferasiroks er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken til deferasiroks ble ikke påvirket av levertransaminasenivåer opp til 5 ganger øvre grense av normalområdet.

I en klinisk studie som brukte enkeltdoser på 20 mg/kg deferasiroks formulert som dispergerbare tabletter var gjennomsnittlig eksponering økt med 16 % hos personer med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) og med 76 % hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B), sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Gjennomsnittlig C_{\max} for deferasiroks hos personer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon var økt med 22 %. Eksponering var økt 2,8 ganger hos én person med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet. De viktigste funnene var nyretoksisitet og uklare linser (katarakt). Lignende funn ble sett hos nyfødte og hos unge dyr. Nyretoksisiteten antas å hovedsakelig skyldes jerntap hos dyr som ikke på forhånd hadde jernoverskudd.

In vitro tester på gentoksisitet var negative (Ames test, kromosomavvikstest). Deferasiroks forårsaket imidlertid *in vivo* dannelse av mikronuklei i benmargen, men ikke i lever, ved dødelige doser hos rotter uten jernoverskudd. Slike effekter ble ikke sett hos rotter med jernoverskudd. Deferasiroks var ikke karsinogent når det ble gitt til rotter i en 2-årig studie og til transgene p53 \pm heterozygote mus i en 6-måneders studie.

Potensialet for reproduksjonstoksisitet ble vurdert i rotter og kaniner. Deferasiroks var ikke teratogent, men forårsaket økt frekvens av skjelettvariasjoner og dødfødsler hos rotter ved høye doser som var svært toksiske for mor-dyr uten jernoverskudd. Deferasiroks forårsaket ikke andre effekter på fertilitet eller reproduksjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
KrySSpovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri
Poloksamer

Drasjelag:

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Makrogol (4000)
Talkum
Indigokarmin aluminiumlake (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/aluminiumblistere.

Enkeltpakninger med 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter og multipakninger med 300 (10 pakker med 30) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EXJADE 90 mg filmdrasjerte tablett

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg filmdrasjerte tablett

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg filmdrasjerte tablett

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. august 2006

Dato for siste fornyelse: 18. april 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

EXJADE 90 mg granulater i dosepose
EXJADE 180 mg granulater i dosepose
EXJADE 360 mg granulater i dosepose

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

EXJADE 90 mg granulater

Hver dosepose inneholder 90 mg deferasiroks (deferasirox) som virkestoff.

EXJADE 180 mg granulater

Hver dosepose inneholder 180 mg deferasiroks (deferasirox) som virkestoff.

EXJADE 360 mg granulater

Hver dosepose inneholder 360 mg deferasiroks (deferasirox) som virkestoff.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulater i dosepose (granulater)

Hvitt til nesten hvitt granulater

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

EXJADE er indisert ved behandling av kronisk jernoverskudd etter hyppige blodoverføringer (≥ 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat) hos pasienter i alderen 6 år og eldre med beta-talassemi major.

EXJADE er også indisert ved behandling av kronisk jernoverskudd etter blodoverføringer når deferoxaminbehandling er kontraindisert eller utilstrekkelig hos følgende pasientgrupper:

- pediatriske pasienter, i alderen 2 til 5 år, med beta-talassemi major med jernoverskudd på grunn av hyppige blodoverføringer (≥ 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat),
- voksne og pediatriske pasienter, i alderen 2 år og eldre, med beta-talassemi major med jernoverskudd på grunn av sjeldne blodoverføringer (< 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat),
- voksne og pediatriske pasienter, i alderen 2 år og eldre, med andre anemier.

EXJADE er også indisert ved kronisk jernoverskudd som krever chelaterende behandling når deferoxaminbehandling er kontraindisert eller utilstrekkelig hos pasienter i alderen 10 år og eldre med ikke-transfusjonsavhengig talassemi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med EXJADE bør startes opp og vedlikeholdes av leger med erfaring i behandling av kronisk jernoverskudd.

Dosering

Jernoverskudd etter blodoverføring

Det anbefales at behandlingen startes etter overføring av ca. 20 enheter (tilnærmet 100 ml/kg) av erytrocyttkonsentrat (SAG), eller når klinisk overvåking viser at det er jernoverskudd (f.eks. serumferritin >1000 µg/l). Doser (i mg/kg) må beregnes og avrundes til nærmeste hele dosepose.

Målene med jern-chelaterende behandling er å fjerne mengden jern som administreres ved overføringer, og ved behov, å redusere de eksisterende jernlagrene.

EXJADE granulat utviser høyere biotilgjengelighet sammenlignet med EXJADE formulert som dispergerbare tabletter (se pkt. 5.2). Ved bytte fra dispergerbare tabletter til granulat, bør dosen av granulat være 30 % lavere enn dosen av dispergerbare tabletter, avrundet til nærmeste hele dosepose.

Tilsvarende doser for de ulike formuleringene er vist i tabellen nedenfor.

Tabell 1 Anbefalte doser ved jernoverskudd etter blodoverføring

	Filmdrasjerte tabletter/granulat	Dispergerbare tabletter	Blod- overføringer	Serum ferritin
Startdose	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag	Etter 20 enheter (ca. 100 ml/kg) SAG	> 1000 µg/l
Alternative startdoser	21 mg/kg/dag	30 mg/kg/dag	> 14 ml/kg/mnd SAG (ca. > 4 enheter/mnd for en voksen)	
	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag	< 7 ml/kg/mnd SAG (ca. < 2 enheter/mnd for en voksen)	
Pasienter med god respons på deferoksamin	En tredjedel av deferoksamindosen	Halvparten av deferoksamindosen		
Monitorering				Månedlig
Målområde				500-1000 µg/l
Justerings- trinn (hver 3.- 6. måned)	Økning			> 2500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/dag Opptil 28 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag Opptil 40 mg/kg/dag		
	Reduksjon			< 2500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/dag Hos pasienter behandlet med > 21 mg/kg/dag - Når målet er oppnådd	5-10 mg/kg/dag Hos pasienter behandlet med > 30 mg/kg/dag		
Maksimal dose	28 mg/kg/dag	40 mg/kg/dag		500-1000 µg/l
Vurder avbrudd				< 500 µg/l

Startdose

Anbefalt daglig startdose for EXJADE granulat er 14 mg/kg kroppsvekt.

En daglig startdose på 21 mg/kg kan vurderes hos pasienter som trenger reduksjon av forhøyet jernnivå i kroppen og som også får mer enn 14 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat (ca. >4 enheter/måned til en voksen).

En daglig startdose på 7 mg/kg kan vurderes hos pasienter som ikke trenger reduksjon av forhøyede jernnivåer i kroppen og som også får mindre enn 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat (ca. <2 enheter/måned til en voksen). Pasientens respons må overvåkes og doseøkning bør vurderes dersom tilstrekkelig effekt ikke oppnås (se pkt. 5.1).

For pasienter som allerede er godt behandlet med deferoksamin, kan man vurdere en startdose av EXJADE granulat som er én tredjedel (numerisk) av deferoksamindosen (f.eks. en pasient som får 40 mg/kg/dag av deferoksamin 5 dager i uken (eller tilsvarende) kan bytte over til en daglig startdose på 14 mg/kg/dag av EXJADE granulat). Når dette resulterer i en daglig dose på mindre enn 14 mg/kg kroppsvekt, må pasientens respons monitoreres, og doseøkning bør vurderes dersom tilstrekkelig effekt ikke oppnås (se pkt. 5.1).

Dosejustering

Det anbefales at serumferritin kontrolleres hver måned og at dosen EXJADE, basert på utviklingen i serumferritin, om nødvendig justeres hver 3. til 6. måned. Dosejusteringer kan gjøres i trinn på 3,5 til 7 mg/kg og skal tilpasses den individuelle pasientens respons og terapeutiske mål (vedlikehold eller reduksjon av jernlagre). Hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med doser på 21 mg/kg (f.eks. serumferritinnivå vedvarende over 2500 µg/l og som ikke viser en synkende trend over tid) kan doser opp til 28 mg/kg vurderes. Det er foreløpig begrenset mengde langtidsdata på sikkerhet og effekt fra kliniske studier utført med EXJADE dispergerbare tablettter med doser over 30 mg/kg (264 pasienter ble fulgt i gjennomsnitt ett år etter doseøkning). Hvis kontroll av hemosiderose er veldig dårlig ved doser opp til 21 mg/kg er det mulig at en ytterligere økning (til maksimum 28 mg/kg) ikke gir tilfredsstillende kontroll og andre behandlingsalternativ bør vurderes. Dersom tilfredsstillende kontroll ikke oppnås ved doser over 21 mg/kg bør ikke behandling med denne dosen fortsette og andre behandlingsalternativ bør vurderes når det er mulig. Doser over 28 mg/kg anbefales ikke, da det kun er begrenset erfaring med doser på dette nivået (se pkt. 5.1).

Hos pasienter behandlet med doser over 21 mg/kg bør en dosereduksjon i trinn på 3,5 til 7 mg/kg vurderes når man har oppnådd kontroll (f.eks. serumferritinnivåer vedvarende under 2500 µg/l og som viser en synkende trend over tid). Hos pasienter der man har nådd målet for serumferritinnivå (vanligvis mellom 500 og 1000 µg/l), bør dosereduksjon i trinn på 3,5 til 7 mg/kg vurderes for å opprettholde serumferritinnivå innen målområdet. Dersom serumferritin vedvarende er lavere enn 500 µg/l, bør det vurderes å avbryte behandlingen (se pkt. 4.4).

Ikke-transfusjonsavhengig talassemi

Chelaterende behandling bør kun startes opp dersom jernoverskudd er påvist (jernkonsentrasjon i leveren [LIC] ≥ 5 mg Fe/g tørrvekt [dw] eller vedvarende serumferritin >800 µg/l). LIC er den anbefalte metoden for påvisning av jernoverskudd og bør brukes hvis tilgjengelig. Forsiktighet bør utvises ved chelaterende behandling for å redusere risikoen for at det bindes for mye jern hos alle pasienter.

EXJADE granulat utviser høyere biotilgjengelighet sammenlignet med EXJADE formulert som dispergerbare tablettter (se pkt. 5.2). Ved bytte fra dispergerbare tablettter til granulat, bør dosen av granulat være 30 % lavere enn dosen av dispergerbare tablettter, avrundet til nærmeste hele dosepose.

Tilsvarende doser for de ulike formuleringene er vist i tabellen nedenfor.

Tabell 2 Anbefalte doser ved ikke-transfusjonsavhengig talassemi

	Filmdrasjerte tabletter/granulat	Dispergerbare tabletter	Jern- konsentrasjon i lever (LIC)*	Serum ferritin
Startdose	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag	≥ 5 mg Fe/g dw	el. > 800 μ g/l
Monitorering				Månedlig
Justeringstrin n	Økning		≥ 7 mg Fe/g dw	el. > 2000 μ g/l
(hver 3.- 6. måned)	3,5 - 7 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag	< 7 mg Fe/g dw	el. ≤ 2000 μ g/l
	Reduksjon			
	3,5 - 7 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag		
Maksimal dose	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag		
	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag		
	For voksne		ikke bestemt	og ≤ 2000 μ g/l
	For pediatriske pasienter			
Avbrudd			< 3 mg Fe/g dw	el. < 300 μg/l
Gjentatt behandling	Anbefales ikke			

*LIC er den anbefalte metoden for å bestemme jernoverskudd.

Startdose

Anbefalt daglig startdose for EXJADE granulat hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi er 7 mg/kg kroppsvekt.

Dosejustering

Det anbefales at serumferritin kontrolleres hver måned. Etter hver 3. til 6. måned med behandling bør en doseøkning i trinn på 3,5 til 7 mg/kg vurderes dersom pasientens LIC er ≥ 7 mg Fe/g dw eller dersom serumferritin er vedvarende > 2000 μ g/l og ikke viser en synkende trend og pasienten tolererer legemidlet godt. Doser på over 14 mg/kg er ikke anbefalt siden det ikke er erfaring med doser over dette nivået hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi.

Hos pasienter uten kontrollert LIC og serumferritin ≤ 2000 μ g/l bør ikke dosen overskride 7 mg/kg.

Hos pasienter hvor dosen ble økt til > 7 mg/kg anbefales en dosereduksjon til 7 mg/kg eller mindre når LIC er < 7 mg Fe/g dw eller serumferritin er ≤ 2000 μ g/l.

Avslutning av behandling

Når et tilfredsstillende jernnivå i kroppen er nådd (LIC < 3 mg Fe/g dw eller serumferritin < 300 μ g/l) bør behandlingen avsluttes. Det finnes ingen tilgjengelige data på behandling av pasienter som reakkumulerer jern etter å ha oppnådd et tilfredsstillende jernnivå i kroppen og derfor kan gjenopptakelse av behandling ikke anbefales.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Doseringsanbefalingene til eldre er de samme som beskrevet over. I kliniske studier opplevde eldre pasienter bivirkninger hyppigere enn yngre pasienter (spesielt diaré). Eldre pasienter bør monitoreres nøye med tanke på bivirkninger som kan kreve dosejustering.

Pediatrik populasjon

Jernoverskudd etter blodoverføring:

Doseringsanbefalingene til barn i alderen 2 til 17 år med jernoverskudd etter blodoverføring er de samme som for voksne pasienter. Når dosen beregnes må det tas hensyn til endringer i barnets vekt over tid.

Hos barn mellom 2 og 5 år med jernoverskudd etter blodoverføring er eksponeringen lavere enn hos voksne (se pkt. 5.2). Denne aldersgruppen kan derfor trenge høyere doser enn det som kreves hos voksne. Startdosen bør imidlertid være den samme som for voksne, etterfulgt av individuelle titreringer.

Ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer:

Hos pediatriske pasienter med ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer, bør dosen ikke overskride 7 mg/kg. Hos disse pasientene, er en mer nøyaktig monitorering av LIC og serumferritin essensielt for å unngå at det bindes for mye jern: i tillegg til månedlige serumferritinmålinger, bør LIC kontrolleres hver tredje måned når serumferritin er ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Barn fra fødsel til 23 måneder:

Sikkerhet og effekt av EXJADE hos barn fra fødsel til 23 måneder har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nedsatt nyrefunksjon

EXJADE har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og er kontraindisert hos pasienter med estimert kreatininclearance på <60 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

EXJADE er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) bør dosen reduseres betraktelig, etterfulgt av progressiv økning opp til en grense på 50 % (se pkt. 4.4 og 5.2). EXJADE må brukes med forsiktighet hos slike pasienter. Leverfunksjonen bør kontrolleres før behandlingsstart, hver annen uke i løpet av den første måneden, og deretter månedlig hos alle pasienter (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Granulatet bør administreres ved å drysse hele dosen på bløt mat, f.eks. yoghurt eller eplemos. Hele dosen skal inntas umiddelbart, og ikke lagres til senere bruk.

Den bløte maten som inneholder granulatet skal tas alene eller sammen med et lett måltid én gang daglig, fortrinnsvis til samme tid hver dag (se pkt. 4.5 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kombinasjon med annen jern-chelaterende behandling ettersom sikkerheten ved slike kombinasjoner ikke er fastslått (se pkt. 4.5).

Pasienter med estimert kreatininclearance på <60 ml/min.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nyrefunksjon

Deferasiroks har kun blitt undersøkt hos pasienter med utgangsnivå av serumkreatinin innenfor normalområdet for alder.

I kliniske studier forekom økning i serumkreatinin på >33 % ved ≥ 2 påfølgende målinger hos ca. 36 % av pasientene, noen ganger over øvre grense for normalområdet. Disse var doseavhengige. Hos ca. to tredjedeler av pasientene med økning gikk serumkreatinin tilbake til under 33 %-nivået uten dosejustering. Hos den siste tredjedelen var det ikke alltid samsvar mellom økning i serumkreatinin og en dosereduksjon eller avbrudd i behandlingen. I noen tilfeller har det kun blitt observert en stabilisering av serumkreatininnivåene etter dosereduksjon. Tilfeller av akutt nyresvikt er rapportert i perioden etter markedsføring av deferasiroks (se pkt. 4.8). Etter markedsføring har det vært noen tilfeller der forverring av nyrefunksjon har ført til nyresvikt som krever midlertidig eller permanent dialyse.

Årsakene til økningen i serumkreatinin har foreløpig ikke blitt klarlagt. Serumkreatinin bør kontrolleres spesielt nøye hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som hemmer nyrefunksjonen, og hos pasienter som får høye doser deferasiroks og/eller lav transfusjonshastighet (<7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat, eller <2 enheter/måned for voksne). Selv om det i kliniske studier ikke ble sett en økning av renale bivirkninger ved doseøkning av EXJADE dispergerbare tablettar til doser over 30 mg/kg kan ikke en økt risiko for renale bivirkninger ved granulat med doser over 21 mg/kg utelukkes.

Det anbefales at serumkreatinin bestemmes to ganger før behandlingen startes opp. **Serumkreatinin, kreatininclearance** (estimert med Cockcroft-Gault- eller MDRD-formelen hos voksne, og med Schwartz-formelen hos barn) og/eller plasma cystatin C-nivå **bør monitoreres før behandlingen, ukentlig den første måneden etter oppstart eller endring av EXJADE-behandlingen (inkludert bytte av formulering) og deretter månedlig**. Pasienter med nyresykdommer og pasienter som behandles med legemidler som reduserer nyrefunksjonen kan ha en høyere risiko for komplikasjoner. En må sørge for å opprettholde tilstrekkelig væskebalanse hos pasienter som får diaré eller oppkast.

Etter markedsføring har det vært rapporter om metabolsk acidose som har oppstått under behandling med deferasiroks. De fleste av disse pasientene hadde nedsatt nyrefunksjon, renal tubulopati (Fanconis syndrom) eller diaré, eller tilstander hvor syre-base-ubalanse er en kjent komplikasjon. Syre-base-balansen bør overvåkes som klinisk indisert i disse populasjonene. Avbrudd av EXJADE-behandling bør vurderes hos pasienter som utvikler metabolsk acidose.

Etter markedsføring har det vært rapportert om flere tilfeller av alvorlige former for nyretubulipati (slik som Fanconis syndrom) og nyresvikt assosiert med endringer i bevissthet i forbindelse med hyperammoniemiisk encefalopati hos pasienter behandlet med deferasiroks, hovedsakelig hos barn. Det anbefales å vurdere hyperammoniemiisk encefalopati og måle ammoniumnivåene hos pasienter som utvikler endringer i mental status som ikke kan forklares mens de behandles med Exjade.

Tabell 3 Dosejustering og avbrudd av behandling basert på monitorering av nyreverdi

	Serumkreatinin		Kreatininclearance
Før oppstart av behandling	To ganger (2x)	og	Én gang (1x)
Kontraindisert			< 60 ml/min
Monitorering			
- Første måneden etter start av behandling eller dosejustering (inkludert bytte av formulering)	Ukentlig	og	Ukentlig
- Deretter	Månedlig	og	Månedlig
Reduksjon av daglig dose med 7 mg/kg/dag (filmdrasjert tablettformulering), dersom følgende nyreparametre observeres ved to påfølgende kontroller og ikke kan tilskrives andre årsaker			
Voksne pasienter	> 33 % over gjennomsnitt før behandling	og	Reduseres < LLN* (< 90 ml/min)
Pediatrike pasienter	> ULN** etter alder	og/eller	Reduseres < LLN* (< 90 ml/min)
Etter dosereduksjon, avbryt behandling, dersom			
Voksne og pediatrike pasienter	Forblir > 33 % over gjennomsnitt før behandling	og/eller	Reduseres < LLN* (< 90 ml/min)
*LLN: lower limit of the normal range (nedre grense av normalområdet) **ULN: upper limit of the normal range (øvre grense av normalområdet)			

Behandling kan gjenopptas avhengig av individuelle kliniske vurderinger.

Dosereduksjon eller -avbrudd kan også vurderes dersom det oppstår unormale nivåer av markører for tubulær nyrefunksjon og/eller som klinisk indisert:

- Proteinuri (test bør utføres før start av behandling og deretter månedlig)
- Glykosuri hos ikke-diabetikere og lavt nivå av kalium, fosfat, magnesium eller urat i serum, fosfaturi, aminosyreuri (monitorer etter behov).

Renale tubulopatier har hovedsakelig vært rapportert hos barn og ungdom med beta-talassemi som har vært behandlet med EXJADE.

Pasienter bør henvises til en nyrespesialist, og videre spesialiserte undersøkelser (som nyrebiopsi) kan vurderes dersom følgende oppstår til tross for dosereduksjon og -avbrudd:

- Serumkreatinin forblir signifikant forhøyet og
- Vedvarende abnormaliteter i andre markører på nyrefunksjon (proteinuri, Fanconi syndrom).

Leverfunksjon

Forhøyede leverfunksjonsverdier er sett hos pasienter som er behandlet med deferasiroks. Etter markedsføring har tilfeller av leversvikt, hvorav noen var fatale, vært rapportert. Alvorlig former assosiert med endringer i bevissthet i forbindelse med hyperammoniemisk encefalopati kan forekomme hos pasienter som behandles med deferasiroks, spesielt hos barn. Det anbefales å vurdere hyperammoniemisk encefalopati og måle ammoniumnivåene hos pasienter som utvikler endringer i mental status som ikke kan forklares mens de behandles med Exjade. Forsiktighet må utvises for å opprettholde tilstrekkelig hydrering hos pasienter som utsettes for væsketap (slik som diaré eller oppkast), spesielt hos barn med akutt sykdom. De fleste rapportene om leversvikt involverte pasienter med betydelige morbiditeter, inkludert preeksisterende levercirrhose. At deferasiroks har en rolle som medvirkende eller forverrende faktor kan imidlertid ikke utelukkes (se pkt. 4.8).

Det anbefales at serumtransaminaser, bilirubin og alkalisk fosfatase kontrolleres før oppstart av behandlingen, hver 2. uke i løpet av den første måneden og deretter hver måned. Dersom det er en vedvarende og progressiv økning i serumtransaminasenivåene, som ikke kan tilskrives andre årsaker, bør EXJADE seponeres. Så snart årsaken til de unormale leverfunksjonsverdiene er avdekket, eller når nivåene er normalisert, kan man vurdere forsiktig gjenopptak av behandlingen med en lavere dose, etterfulgt av gradvis opptrapping av dosen.

EXJADE anbefales ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 5.2).

Tabell 4 Sammendrag av anbefalinger til sikkerhetsmonitorering

Test	Frekvens
Serumkreatinin	To ganger før initiering av behandling. Ukentlig under første behandlingsmåned eller etter dosejustering (inkludert bytte av formulering). Deretter månedlig.
Kreatininclearance og/eller cystatin C i plasma	Før behandling. Ukentlig under første behandlingsmåned eller etter dosejustering (inkludert bytte av formulering). Deretter månedlig.
Proteinuri	Før behandling. Deretter månedlig
Tilleggsmarkører for renal tubulær funksjon (f.eks. glukosuri hos ikke-diabetikere, lave serumnivåer av kalium, fosfat, magnesium eller urinsyre, fosfaturi, aminosyreuri)	Ved behov.
Serumtransaminaser, bilirubin, alkalisk fosfatase	Før oppstart av behandling. Annenhver uke den første måneden av behandlingen. Deretter månedlig.
Kontroll av hørsel og syn	Før oppstart av behandling. Deretter årlig.
Kroppsvekt, høyde og kjønnsutvikling	Før behandling. Årlig hos barn.

Hos pasienter med kort levealder (f.eks. høy-risiko myelodysplastiske syndromer), spesielt når komorbiditeter kan øke risikoen for bivirkninger, kan nytten av EXJADE være begrenset og dårligere enn risikoen. Som en konsekvens er behandling med EXJADE ikke anbefalt hos disse pasientene.

Forsiktighet bør utvises hos eldre pasienter på grunn av økt hyppighet av bivirkninger (spesielt diaré).

Data fra barn med ikke-transfusjonsavhengig talassemi er svært begrenset (se pkt. 5.1). Som en konsekvens av dette, bør behandling med EXJADE overvåkes nøye for å oppdage bivirkninger og følge jernbyrden i den pediatrike populasjonen. I tillegg, før barn med stort jernoverskudd med ikke-transfusjonsavhengig talassemi behandles med EXJADE, bør legen ta i betraktning at konsekvensene av langtidseksponering hos disse pasientene så langt ikke er kjent.

Gastrointestinale sykdommer

Sår dannelse og blødning i øvre gastrointestinaltraktus har blitt rapportert hos pasienter, inkludert barn og ungdom, som får deferasiroks. Flere sår har blitt observert hos noen pasienter (se pkt. 4.8). Det har vært rapporter om sår komplisert med gastrointestinal perforasjon. Det har også vært rapporter om fatale gastrointestinale blødninger, særlig hos eldre pasienter som hadde hematologiske maligniteter og/eller lavt plateantall. Leger og pasienter bør være oppmerksomme på symptomer på gastrointestinale sår og blødninger ved behandling med EXJADE, og umiddelbart initiere videre utredning og behandling dersom det mistenkes en alvorlig gastrointestinal bivirkning. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tar EXJADE i kombinasjon med substanser som har et kjent ulcerogent potensiale, som for eksempel NSAIDs, kortikosteroider, eller orale bisfosfonater, hos pasienter som får antikoagulantia samt hos pasienter med plateantall under $50\ 000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/l$) (se pkt. 4.5).

Hudreaksjoner

Det kan oppstå hudutslett ved behandling med EXJADE. Utslettene går i de fleste tilfeller over av seg selv. Når det kan være nødvendig å avslutte behandlingen, kan behandlingen gjenopptas når utslettet har gått over, med en lavere dose etterfulgt av gradvis doseopptrapping. I alvorlige tilfeller kan gjenopptakingen gjøres i kombinasjon med en kort periode med administrering av orale steroider. Alvorlige hudbivirkninger (SCARs, severe cutaneous adverse reactions) inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, har vært rapportert. Hvis enhver SCAR mistenkes, bør behandling med EXJADE avbrytes umiddelbart og ikke startes opp igjen. Ved forskrivning bør pasientene informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner, og de bør følges opp nøye.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Tilfeller av alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner (som anafylaksi og angioødem) har blitt rapportert hos pasienter som får deferasiroks. I de fleste tilfellene inntraff reaksjonen i løpet av den første behandlingsmåned (se pkt. 4.8). Dersom slike reaksjoner inntreffer, bør EXJADE seponeres og nødvendig medisinsk behandling iverksettes. Pasienter som har opplevd en hypersensitivitetsreaksjon bør ikke starte opp igjen med deferasiroks på grunn av fare for anafylaktisk sjokk (se pkt. 4.3).

Syn og hørsel

Hørsels- (nedsatt hørsel) og synsforstyrrelser (uklare linser) er rapportert (se pkt. 4.8). Kontroll av hørsel og syn (inkludert funduskopi) anbefales før behandlingen starter, deretter regelmessig (hver 12. måned). Dersom forstyrrelser merkes i løpet av behandlingen, bør dosereduksjon eller et avbrudd i behandlingen vurderes.

Endringer i blodet

Etter markedsføring har det blitt rapportert leukopeni, trombocytopeni eller pancytopeni (eller forverring av disse cytopeniene) og forverring av anemi hos pasienter behandlet med deferasiroks. De fleste av disse pasientene hadde allerede eksisterende hematologiske sykdommer som ofte er forbundet med benmargssvikt. En medvirkende eller forverrende rolle kan imidlertid ikke utelukkes. Hos pasienter som utvikler cytopeni som ikke kan forklares bør seponering vurderes.

Andre vurderinger

Månedlig kontroll av serumferritin anbefales for å vurdere pasientens respons på behandlingen (se pkt. 4.2). Dersom serumferritin vedvarende er lavere enn $500\ \mu\text{g/l}$ (ved jernoverskudd pga. blodoverføringer) eller lavere enn $300\ \mu\text{g/l}$ (ved ikke-transfusjonsavhengig talassemi), bør det vurderes å avslutte behandlingen.

Resultatene fra testene av serumkreatinin, serumferritin og serumtransaminaser bør registreres og regelmessig vurderes med hensyn på trender.

Vekst og kjønnsutvikling ble ikke påvirket hos barn som ble behandlet med deferasiroks i to kliniske studier av opp til fem års varighet (se pkt. 4.8). Som en generell forsiktighetsregel bør man allikevel ved behandling av barn med jernoverskudd etter blodoverføringer, kontrollere kroppsvekt, høyde og kjønnsutvikling både før behandling og deretter regelmessig (hver 12. måned).

Hjertedysfunksjon er en kjent komplikasjon av jernoverskudd. Ved langtidsbehandling med EXJADE bør hjerterfunksjonen overvåkes hos pasienter med alvorlig jernoverskudd.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sikkerhet av deferasiroks i kombinasjon med andre jern-chelaterende legemidler er ikke fastslått. Det må derfor ikke brukes sammen med annen jern-chelaterende behandling (se pkt. 4.3).

Interaksjon med mat

Det var ingen klinisk relevante endringer i farmakokinetikken til deferasiroks når Exjade granulat ble tatt sammen med mat. Selv om det ikke var noen signifikant effekt av et fettriakt måltid på farmakokinetikken til deferasiroks (økning i grad av absorpsjon AUC med 18-19 %, ingen endring i C_{max}), anbefales det at deferasiroksgranulat tas enten alene eller sammen med et lett måltid (Se pkt. 5.2).

Legemidler som kan redusere systemisk eksponering av EXJADE

Deferasiroks' metabolisme er avhengig av UGT-enzymmer (uridindifosfat-glukuronosyltransferaser). I en studie hos friske frivillige førte samtidig administrering av deferasiroks (én enkelt dose på 30 mg/kg, formulert som dispergerbar tablett) og den potente UGT-induseren rifampicin (gjentatt dosering med 600 mg/dag) til en reduksjon i deferasirokseksponeeringen med 44 % (90 % KI: 37 % - 51 %). Samtidig bruk av EXJADE og potente UGT-indusere (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, ritonavir) kan derfor medføre redusert effekt av EXJADE. Pasientens serumferritin bør kontrolleres under og etter kombinasjonsbehandlingen, og EXJADE-dosen justeres dersom nødvendig.

I en mekanistisk studie for å undersøke grad av enterohepatisk resirkulering reduserte kolestyramin signifikant deferasirokseksponeeringen (se pkt. 5.2).

Interaksjon med midazolam og andre legemidler som metaboliseres av CYP3A4

I en studie hos friske frivillige førte samtidig administrering av deferasiroks dispergerbare tabletter og midazolam (et CYP3A4-substrat) til en reduksjon i midazolameksponering med 17 % (90 % KI: 8 % - 26 %). Denne effekten kan være mer uttalt under kliniske forhold. På grunn av en mulig redusert effekt bør derfor forsiktighet utvises når deferasiroks kombineres med substanser som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. ciklosporin, simvastatin, hormonelle prevensjonsmidler, bepridil, ergotamin).

Interaksjon med repaglinid og andre legemidler som metaboliseres av CYP2C8

I en studie hos friske frivillige førte samtidig administrering av deferasiroks, en moderat CYP2C8-hemmer, (30 mg/kg daglig, formulert som dispergerbare tabletter) og repaglinid, ett CYP2C8-substrat, gitt som en enkelt dose på 0,5 mg, til en økning i AUC og C_{max} for repaglinid på henholdsvis 2,3 ganger (90 % KI [2,03-2,63]) og 1,6 ganger (90 % KI [1,42-1,84]). Siden interaksjonen ikke er vist ved doser høyere enn 0,5 mg for repaglinid, bør samtidig bruk av deferasiroks og repaglinid unngås. Dersom der er nødvendig å kombinere de to må det foretas en nøye klinisk monitorering og blodglukosemonitorering (se pkt 4.4). En interaksjon mellom deferasiroks og andre CYP2C8-substrater som paklitaksel kan ikke utelukkes.

Interaksjon med teofyllin og andre legemidler som metaboliseres av CYP1A2

I en studie hos friske frivillige førte samtidig administrering av deferasiroks, som er en CYP1A2-hemmer, (gjentatt dose på 30 mg/kg daglig, formulert som dispergerbar tablett) og CYP1A2-substratet teofyllin (enkeltdose på 120 mg) til en økning i AUC for teofyllin på 84 % (90 % KI: 73 % til 95 %). C_{max} for enkeltdosen ble ikke påvirket, men en økning i C_{max} for teofyllin ved kronisk dosering er forventet. Samtidig bruk av deferasiroks og teofyllin er derfor ikke anbefalt. Dersom deferasiroks og teofyllin brukes samtidig bør monitorering av teofyllinkonsentrasjonen og reduksjon av teofyllindosen vurderes. En interaksjon mellom deferasiroks og andre CYP1A2-substrater kan ikke utelukkes. For substanser som hovedsakelig metaboliseres av CYP1A2 og har et smalt terapeutisk vindu (f.eks. klozapin, tizanidin), gjelder de samme anbefalingene som for teofyllin.

Annen informasjon

Samtidig administrering av deferasiroks og antacida som inneholder aluminium er ikke formelt undersøkt. Selv om deferasiroks har lavere affinitet for aluminium enn jern, anbefales det ikke at deferasiroksgranulat tas sammen med antacida som inneholder aluminium.

Samtidig administrering av deferasiroks og substanser med kjent ulcerogent potensiale, som for eksempel NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre i høye doser), kortikosteroider eller orale bisfosfonater kan øke risikoen for gastrointestinal toksisitet (se pkt. 4.4). Samtidig administrering av deferasiroks og antikoagulantia kan også øke risikoen for gastrointestinal blødning. Nøye klinisk overvåkning er nødvendig når deferasiroks kombineres med disse substansene.

Samtidig administrasjon av deferasiroks og busulfan resulterte i økt eksponering for busulfan (AUC), men mekanismen for denne interaksjonen er fortsatt ikke kjent. Hvis mulig bør farmakokinetikken (AUC, clearance) til en testdose av busulfan undersøkes for å kunne gjøre dosejusteringer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

For deferasiroks foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Dyrestudier har vist enkelte reproduksjonstoksiske effekter ved maternalt toksiske doser (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Som forholdsregel anbefales det at EXJADE ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

EXJADE kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.5). Kvinner som kan bli gravide anbefales å bruke ikke-hormonelle prevensjonsmetoder i tillegg eller alternativt når de bruker EXJADE.

Amming

I dyrestudier ble deferasiroks raskt og i stor grad utskilt i morsmelk. Det ble ikke sett effekter på avkommet. Det er ukjent om deferasiroks blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Amming anbefales ikke når EXJADE tas.

Fertilitet

Det er ingen fertilitetsdata på mennesker tilgjengelig. Hos dyr ble det ikke funnet effekter på hann- eller hunndyrets fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

EXJADE har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever mindre vanlige bivirkninger som svimmelhet, bør utvise varsomhet ved bilkjøring eller bruk av maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Ved kronisk behandling med deferasiroks dispergerbare tabletter hos voksne og barn, var de hyppigst rapporterte bivirkningene fra de utførte kliniske studiene gastrointestinale (hovedsakelig kvalme, oppkast, diaré eller magesmerter) og hudutslett. Diaré er oftere rapportert hos barn fra 2 til 5 år og hos eldre. Disse reaksjonene er doseavhengige, som oftest milde til moderate, vanligvis forbigående, og går som oftest over selv om behandlingen fortsetter.

I kliniske studier med deferasiroks forekom doseavhengig økning i serumkreatinin hos ca. 36 % av pasientene, men de fleste forble innenfor normalområdet. Reduksjoner i gjennomsnittlig kreatininclearance har blitt observert hos både pediatriske og voksne pasienter med beta-talassemi og jernoverskudd i løpet av det første behandlingsåret, men det er vist av dette ikke reduseres ytterligere i de påfølgende behandlingsårene. Økninger i levertransaminaser har blitt rapportert.

Sikkerhetsovervåkningsplaner for nyre- og leverparametre anbefales. Hørselsforstyrrelser og synsforstyrrelser (uklar linse) er mindre vanlig, og årlige undersøkelser er også anbefalt (se pkt. 4.4).

Alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har vært rapportert ved bruk av EXJADE (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene nedenfor er listet opp etter følgende frekvensinndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Ikke kjent:	Pancytopeni ¹ , trombocytopeni ¹ , forverring av anemi ¹ , neutropeni ¹
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent:	Hypersensitivitetsreaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon og angioødem) ¹
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Ikke kjent	Metabolsk acidose ¹
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige:	Angst, søvnforstyrrelser
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Hodepine
Mindre vanlige:	Svimmelhet
Øyesykdommer	
Mindre vanlige:	Katarakt, makulopati
Sjeldne	Optisk nevritt
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige:	Døvhets
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	Laryngeale smerter
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Diaré, forstoppelse, oppkast, kvalme, abdominale smerter, abdominal distensjon, dyspepsi
Mindre vanlige:	Gastrointestinal blødning, magesår (inkludert flere sår), duodenalsår, gastritt
Sjeldne:	Øsofagitt
Ikke kjent	Gastrointestinal perforasjon ¹ , akutt pankreatitt ¹

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige:	Økning i transaminaser
Mindre vanlige:	Hepatitt, cholelithiasis
Ikke kjent:	Leversvikt ^{1, 2}

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige:	Utslett, kløe
Mindre vanlige:	Pigmentforstyrrelser
Sjeldne:	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Ikke kjent:	Stevens-Johnsons syndrom ¹ , hypersensitivitetsvaskulitt ¹ , urtikaria ¹ , erytema multiforme ¹ , alopeci ¹ , toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ¹

Sykdommer i nyre og urinveier

Svært vanlige:	Økning av kreatinin i blodet
Vanlige:	Proteinuri
Mindre vanlige:	Renal tubulær sykdom ² (ervertet Fanconis syndrom), glukosuri
Ikke kjent:	Akutt nyresvikt ^{1, 2} , tubulointerstitiell nefritt ¹ , nefrolithiasis ¹ , renal tubulær nekrose ¹

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige:	Pyreksi, ødem, fatigue
-----------------	------------------------

¹ Bivirkninger som er rapportert i perioden etter markedsføring. Disse er innhentet fra spontanrapporter, hvor det ikke alltid er mulig å fastsette nøyaktig frekvens eller årsakssammenheng relatert til eksponering for legemidlet.

² Alvorlige former assosiert med endringer i bevissthet i forbindelse med hyperammoniemi encefalopati har vært rapportert.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Gallesten og relaterte sykdommer i galleveiene ble rapportert hos omtrent 2 % av pasientene. Økninger i levertransaminaser ble rapportert som en bivirkning hos 2 % av pasientene. Større økninger i transaminaser enn 10 ganger øvre grense for normalt nivå, noe som tyder på hepatitt, var mindre vanlig (0,3 %). Etter markedsføring har tilfeller av leversvikt, noen med fatalt utfall, blitt rapportert med deferasiroks formulert som dispergerbar tablett, særlig hos pasienter med preeksisterende levercirrhose (se pkt. 4.4). Etter markedsføring har det vært rapporter om metabolsk acidose. De fleste av disse pasientene hadde nedsatt nyrefunksjon, renal tubulopati (Fanconis syndrom) eller diaré, eller tilstander hvor syre-base-ubalanse er en kjent komplikasjon (se pkt. 4.4). Tilfeller av alvorlig akutt pankreatitt ble observert uten påvist underliggende galleveissykdommer. Som for annen jern-chelaterende behandling, er det i mindre vanlige tilfeller observert hørselstap av høyfrekvente lyder og uklarheter i linsene (tidlig katarakt) hos pasienter behandlet med deferasiroks (se pkt. 4.4).

Kreatininclearance ved jernoverskudd etter blodoverføring

I en retrospektiv metaanalyse av 2102 voksne og pediatrike pasienter med beta-talassemier og jernoverskudd etter blodoverføring behandlet med deferasiroks dispergerbare tabletter i to randomiserte og fire åpne studier med inntil fem års varighet, ble det observert en reduksjon i gjennomsnittlig kreatininclearance på 13,2 % hos voksne pasienter (95 % KI: -14,4 % til -12,1 %; n=935) og 9,9 % (95 % KI: -11,1 % til -8,6 %; n=1142) hos pediatrike pasienter i løpet av det første behandlingsåret. Hos 250 pasienter som ble fulgt i inntil fem år ble det ikke observert noen ytterligere reduksjon i gjennomsnittlig kreatininclearancenivå.

Klinisk studie hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer

I en 1-årig studie hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi og jernoverskudd (doser av dispergerbare tabletter på 10 mg/kg/dag) var diaré (9,1 %), utslett (9,1 %) og kvalme (7,3 %) de hyppigst rapporterte legemiddelrelaterte bivirkningene. Unormale verdier av serumkreatinin og kreatininclearance ble rapportert hos henholdsvis 5,5 % og 1,8 % av pasientene. Forhøyede nivåer av levertransaminaser høyere enn 2 ganger baseline og 5 ganger øvre grense av normalverdien, ble rapportert hos 1,8 % av pasientene.

Pediatrik populasjon

Vekst og kjønnsutvikling ble ikke påvirket hos barn som ble behandlet med deferasiroks i to kliniske studier av opp til fem års varighet (se pkt. 4.4).

Diaré er rapportert hyppigere hos pasienter i alderen 2 til 5 år enn hos eldre pasienter.

Renal tubulopati er hovedsakelig rapportert hos barn og ungdom med beta-talassemi behandlet med deferasiroks. I rapporter mottatt etter markedsføring, forekom en høy andel av tilfellene av metabolsk acidose hos barn i sammenheng med Fanconis syndrom.

Akutt pankreatitt er rapportert, spesielt hos barn og ungdom.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Tilfeller av overdosering (2-3 ganger høyere enn forskrevet dose i flere uker) har blitt rapportert. I ett tilfelle førte det til subklinisk hepatitt, som forsvant etter doseringsavbrudd. Enkelt doser på 80 mg/kg med deferasiroks formulert som dispergerbar tablett (tilsvarer en dose granulater på 56 mg/kg) forårsaket mild kvalme og diaré hos pasienter med talassemi og jernoverskudd.

Akutte tegn på overdosering kan inkludere kvalme, oppkast, hodepine og diaré. Overdosering kan behandles ved å fremkalle oppkast eller ved mageskylling, og ved symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: jernbindende stoffer, ATC-kode: V03A C03

Virkningsmekanisme

Deferasiroks er en oral aktiv chelator som er sterkt selektiv overfor treverdige jern. Det er en tridentat ligand som binder jern med høy affinitet i forholdet 2:1. Deferasiroks fremmer utskillelsen av jern, hovedsakelig i feces. Deferasiroks har lav affinitet til sink og kobber og forårsaker ikke vedvarende lavt serumnivå av disse metallene.

Farmakodynamiske effekter

I en metabolismestudie på jernbalansen hos voksne pasienter med talassemi og jernoverskudd, førte daglige doser deferasiroks på 10, 20 og 40 mg/kg (formulert som dispergerbar tablett) til en gjennomsnittlig netto ekskresjon på henholdsvis 0,119, 0,329 og 0,445 mg Fe/kg kroppsvekt/dag.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kliniske effektstudier ble utført med deferasiroks formulert som dispergerbare tabletter.

Deferasiroks har blitt undersøkt hos 411 voksne (≥ 16 år) og 292 barn (i alderen 2 til < 16 år) med kronisk jernoverskudd etter blodoverføringer. Av barna var 52 stk i alderen 2 til 5 år. De underliggende årsakene til blodoverføringene omfattet beta-talassemi, sigdcellesykdom og andre medfødte eller ervervede anemier (myelodysplastiske syndromer, Diamond-Blackfan-syndrom, aplastisk anemi og andre svært sjeldne anemier).

Daglig behandling med deferasiroks formulert som dispergerbar tablett med doser på 20 og 30 mg/kg i ett år hos voksne og barn med beta-talassemi som fikk hyppige blodoverføringer, førte til reduksjon i indikatorer for totalt jernnivå i kroppen. Jernkonsentrasjonen i lever ble i gjennomsnitt redusert med henholdsvis ca. -0,4 og -8,9 mg Fe/g lever (biopsi tørrvekt (dw)), og serumferritin ble i gjennomsnitt redusert med henholdsvis ca. -36 og -926 µg/l. Ved de samme dosene var forholdet jerneskresjon/jerninntak henholdsvis 1,02 (hvilket indikerer en netto jernbalanse) og 1,67 (hvilket indikerer netto jernutskillelse). Deferasiroks induserte tilsvarende responser hos pasienter med andre anemier og jernoverskudd. Daglige doser på 10 mg/kg (formulert som dispergerbar tablett) i ett år kan opprettholde jernnivået i lever og serumferritinnivåer, og indusere netto jernbalanse hos pasienter som får uregelmessige blodoverføringer eller utskiftingstransfusjon. Serumferritin vurdert ved månedlige kontroller reflekterte endringer i jernkonsentrasjonene i lever, noe som indikerer at endringer i serumferritin kan brukes til å monitorere responsen på behandlingen. Begrensede kliniske data (29 pasienter med normal hjertefunksjon i utgangspunktet) ved bruk av MRI tyder på at behandling med deferasiroks 10-30 mg/kg/dag (formulert som dispergerbar tablett) i 1 år også kan redusere jernnivåene i hjertet (MRI T2* økte i gjennomsnitt fra 18,3 til 23,0 millisekunder).

Hovedanalysen av den pivotale komparative studien med 586 pasienter med beta-talassemi og jernoverskudd etter blodoverføringer viste ikke non-inferiority av deferasiroks dispergerbare tabletter sammenlignet med deferoksamin i analyser av den totale pasientpopulasjonen. Fra post-hoc-analysene av denne studien fremgikk det at kriteriene for non-inferiority ble oppfylt hos en subgruppe av pasientene som hadde jernkonsentrasjon i lever på ≥ 7 mg Fe/g dw og som ble behandlet med deferasiroks dispergerbare tabletter (20 og 30 mg/kg) eller deferoksamin (35 til ≥ 50 mg/kg). Hos pasienter med jernkonsentrasjon i lever på < 7 mg Fe/g dw behandlet med deferasiroks dispergerbare tabletter (5 og 10 mg/kg) eller deferoksamin (20 til 35 mg/kg) kunne non-inferiority imidlertid ikke fastslås på grunn av ubalanse i dosering av de to chelatorene. Denne ubalansen oppsto fordi pasientene som fikk deferoksamin kunne fortsette på den dosen de fikk før de gikk inn i studien selv om denne var høyere enn den protokolldefinerte dosen. 56 pasienter under 6 år deltok i denne pivotale studien, 28 av dem fikk deferasiroks dispergerbare tabletter.

Det fremgikk av prekliniske og kliniske studier at deferasiroks dispergerbare tabletter kan være like aktiv som deferoksamin når det brukes i doseforholdet 2:1 (dvs. en dose med deferasiroks dispergerbar tablett som er numerisk halvparten av deferoksamin-dosen). For deferasiroks granulat, kan doseforholdet 3:1 vurderes (dvs. en dose med deferasiroks granulat som numerisk er en tredjedel av en dose deferoksamin). Doseringsanbefalingen ble imidlertid ikke prospektivt vurdert i de kliniske studiene.

Pasienter med jernkonsentrasjon i lever på ≥ 7 mg Fe/g dw og med ulike, sjeldne anemier eller sigdcellesykdom, som fikk deferasiroks dispergerbare tabletter opp til 20 og 30 mg/kg, oppnådde i tillegg en reduksjon i serumferritin og konsentrasjon av jern i lever som var sammenlignbar med det som ble oppnådd hos pasienter med beta-talassemi.

I en 5-årig observasjonsstudie hvor 267 barn i alderen 2 til < 6 år (ved inklusjon) med hemosiderose etter transfusjon fikk deferasiroks, var det ingen klinisk relevante forskjeller i sikkerhet- og tolerabilitetsprofilen til Exjade hos pediatrike pasienter i alderen 2 til < 6 år sammenlignet med den generelle voksne og eldre pediatrike populasjonen. Dette inkluderte økninger i serumkreatinin på > 33 % og over øvre grense av normalverdi ved ≥ 2 påfølgende anledninger (3,1 %), samt økning i alaninaminotransferase (ALAT) større enn 5 ganger øvre grense av normalverdi (4,3 %). Enkelthendelser med økning i ALAT og aspartataminotransferase ble rapportert hos henholdsvis 20,0 % og 8,3 % av de 145 pasientene som fullførte studien.

I en studie for vurdering av sikkerhet for deferasiroks filmdrasjerte og dispergerbare tabletter ble 173 voksne og pediatrike pasienter med transfusjonsavhengige talassemi eller myelodysplastisk syndrom behandlet i 24 uker. Den observerte sikkerhetsprofilen var sammenlignbar for filmdrasjerte og dispergerbare tabletter.

Hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer og jernoverskudd ble behandling med deferasiroks dispergerbare tablett undersøkt i en 1-årig, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie. Studien sammenlignet effekten av to ulike deferasiroks dispergerbar tablett-regimer (startdose på 5 og 10 mg/kg/day, 55 pasienter i hver arm) og av motsvarende placebo (56 pasienter). 145 voksne og 21 pediatriske pasienter var med i studien. Det primære effektmålet var endring i jernkonsentrasjon i lever (LIC) fra baseline etter 12 måneders behandling. Ett av de sekundære effektmålene var endring i serumferritin fra baseline til fjerde kvartal. Ved en startdose på 10 mg/kg/dag, førte deferasiroks dispergerbare tablett til reduksjoner i målene på total mengde jern i kroppen. Konsentrasjonen av jern i lever ble gjennomsnittlig redusert med 3,80 mg Fe/g dw hos pasienter behandlet med deferasiroks dispergerbare tablett (startdose 10 mg/kg/dag) og økt med 0,38 mg Fe/g dw hos pasienter behandlet med placebo ($p < 0.001$). Serumferritin ble gjennomsnittlig redusert med 222,0 $\mu\text{g/l}$ hos pasienter behandlet med deferasiroks dispergerbare tablett (startdose 10 mg/kg/dag) og økt med 115 $\mu\text{g/l}$ hos pasienter behandlet med placebo ($p < 0.001$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

EXJADE granulat utviser høyere biotilgjengelighet sammenlignet med EXJADE formulert som dispergerbar tablett. Etter justering av styrken ved fastende betingelser, var granulatformuleringen (styrke på 4 x 90 mg) ekvivalent med EXJADE dispergerbare tablett (styrke på 500 mg) med hensyn til gjennomsnittsarealet under plasmakonsentrasjonskurven som funksjon av tid (AUC). C_{maks} økte med 34 % (90 % KI: 27,9 % - 40,3 %); men en klinisk eksponering/responsanalyse viste imidlertid ikke tegn på klinisk relevante effekter ved en slik økning.

Absorpsjon

Deferasiroks (formulert som dispergerbar tablett) absorberes etter oral administrering med en median tid til maksimal plasmakonsentrasjon (t_{max}) på ca. 1,5 til 4 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten (AUC) av deferasiroks (formulert som dispergerbar tablett) er ca. 70 % sammenlignet med intravenøs dose. Den absolutte biotilgjengeligheten av granulatformuleringen er ikke fastslått. Biotilgjengeligheten av deferasiroksgranulat var 52 % større enn med dispergerbare tablett.

En farmakokinetisk studie der man undersøkte effekt av samtidig matinntak ved administrering av granulat er utført. Friske frivillige i fastende tilstand fikk administrert granulat med samtidig inntak av enten et måltid med lite fett (fettinnhold = omtrent 30 % av kaloriene) eller et fettriakt måltid (fettinnhold > 50 % av kaloriene). Studien indikerte at AUC og C_{maks} ble svakt redusert etter måltidet med lite fett (med henholdsvis 10 % og 11 %). Etter et fettriakt måltid var det kun AUC som økte svakt (med 18 %). Når granulatet ble administrert med eplemos eller yoghurt uteble effekten av mat.

Distribusjon

Deferasiroks er i stor grad bundet til plasmaproteiner (99 %), nesten utelukkende til serumalbumin, og har et lavt distribusjonsvolum på ca. 14 liter hos voksne.

Biotransformasjon

Deferasiroks metaboliseres hovedsakelig via glukuronidering, med påfølgende biliær ekskresjon. Dekonjugering av glukuronidatene i tarmen, med påfølgende reabsorpsjon (enterohepatisk resirkulasjon), er sannsynlig: i en studie hos friske frivillige medførte administrasjon av cholestyramin etter en enkelt dose deferasiroks en 45 % nedgang i deferasiroks eksponering (AUC).

Deferasiroks glukuronideres hovedsakelig av UGT1A1 og i mindre grad av UGT1A3. Det ser ut til at CYP450-katalysert (oksidativ) metabolisme av deferasiroks er lav hos mennesker (ca. 8 %). Det er ikke observert at hydroksyurea hemmer metabolismen av deferasiroks *in vitro*.

Eliminasjon

Deferasiroks og dets metabolitter utskilles primært i feces (84 % av dosen). Det er minimal renal utskillelse av deferasiroks og dets metabolitter (8 % av dosen). Gjennomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) er i området 8 til 16 timer. Transportørene MRP2 og MXR (BCRP) er involvert i ekskresjon av deferasiroks via galle.

Linearitet/ikke-linearitet

C_{\max} og AUC_{0-24h} for deferasiroks øker tilnærmet lineært med dosen under ”steady state”. Ved gjentatt dosering økte eksponeringen med en akkumulasjonsfaktor på 1,3 til 2,3.

Karakteristika hos pasientgrupper

Barn

Total eksponering av deferasiroks hos ungdom (12 til ≤ 17 år) og barn (2 til < 12 år) etter enkeltdose og gjentatt dosering var lavere enn hos voksne. Hos barn yngre enn 6 år var eksponeringen omtrent 50 % lavere enn hos voksne. Dette er ikke forventet å ha noen klinisk betydning da dosene tilpasses individuelt etter respons.

Kjønn

Kvinner har en moderat lavere tilsynelatende clearance av deferasiroks (17,5 % lavere) sammenlignet med menn. Dette er ikke forventet å ha noen klinisk betydning da dosene tilpasses individuelt etter respons.

Eldre

Farmakokinetikken til deferasiroks er ikke undersøkt hos eldre pasienter (eldre enn 65 år).

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Farmakokinetikken til deferasiroks er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken til deferasiroks ble ikke påvirket av levertransaminasenivåer opp til 5 ganger øvre grense av normalområdet.

I en klinisk studie som brukte enkeltdoser på 20 mg/kg deferasiroks formulert som dispergerbare tabletter var gjennomsnittlig eksponering økt med 16 % hos personer med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) og med 76 % hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B), sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Gjennomsnittlig C_{\max} for deferasiroks hos personer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon var økt med 22 %. Eksponering var økt 2,8 ganger hos én person med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet. De viktigste funnene var nyretoksisitet og uklare linser (katarakt). Lignende funn ble sett hos nyfødte og hos unge dyr. Nyretoksisiteten antas å hovedsakelig skyldes jerntap hos dyr som ikke på forhånd hadde jernoverskudd.

In vitro tester på gentoksisitet var negative (Ames test, kromosomavvikstest). Deferasiroks forårsaket imidlertid *in vivo* dannelse av mikronuklei i benmargen, men ikke i lever, ved dødelige doser hos rotter uten jernoverskudd. Slike effekter ble ikke sett hos rotter med jernoverskudd. Deferasiroks var ikke karsinogent når det ble gitt til rotter i en 2-årig studie og til transgene p53 \pm heterozygote mus i en 6-måneders studie.

Potensialet for reproduksjonstoksisitet ble vurdert i rotter og kaniner. Deferasiroks var ikke teratogent, men forårsaket økt frekvens av skjelettvariasjoner og dødfødsler hos rotter ved høye doser som var svært toksiske for mor-dyr uten jernoverskudd. Deferasiroks forårsaket ikke andre effekter på fertilitet eller reproduksjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Krysspovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri
Poloksamer

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Doseposer av polyetylen tereftalat (PET)/aluminium/polyetylen (PE) folie.

Pakninger med 30 doseposer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EXJADE 90 mg granulat
EU/1/06/365/020

EXJADE 180 mg granulat
EU/1/06/365/021

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. august 2006

Dato for siste fornyelse: 18. april 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

• **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen må informere det europeiske legemiddelkontoret og CHMP om resultater av overvåkningsprogrammet i hvert medlemsland.

I tillegg til kravene i lovgivningen bør rapporter om følgende alvorlige bivirkninger hurtig videresendes til pågjøldende myndighet samt oppsummeres i ovennevnte rapporter:

- Økning av leverenzymmer >10x øvre grense for normalområdet
- Alvorlig økning av kreatinin
- Resultater fra nyrebiopsier, hvis tilgjengelig
- Katarakt
- Hørselstap
- Gallestein

Før lansering av EXJADE i hvert medlemsland må innehaveren av markedsføringstillatelsen bli enig med nasjonale myndigheter om innhold og format på opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjon til media, distribusjonsform og andre aspekter av programmet.

Opplæringsprogrammet har som mål å informere helsepersonell og pasienter for å redusere risikoen for:

- Non-compliance i forhold til dosering og biologisk monitorering
- Feilmedisinering på grunn av bytte mellom formuleringer (dispergerbare tablett og filmdrasjerte tablett/granulat).

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal, ved lansering, sikre at i hvert medlemsland hvor EXJADE markedsføres skal helsepersonell og pasienter som forventes å forskrive, utlevere og bruke EXJADE motta følgende opplæringspakke for alle tilgjengelige formuleringer (f.eks. dispergerbare tablett, filmdrasjerte tablett og granulat) for alle indikasjoner:

- Opplæringsmaterieil for leger
- Informasjonspakke til pasienter

Periodiske distribusjoner etter lansering skal gjøres, spesielt etter vesentlige sikkerhetsendringer av produktinformasjonen som medfører oppdateringer av opplæringsmaterieillet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen må bruke ulike yttereske, blister og tablett for alle formuleringene (dispergerbare tablett og filmdrasjerte tablett/granulat).

Opplæringsmaterieillet til legen bør inneholde:

- Preparatomtalen
- Veiledning til helsepersonell

Veiledningen til helsepersonell skal inneholde følgende nøkkelelementer:

- Beskrivelse av tilgjengelige formuleringer av deferasiroks (f.eks. dispergerbare tablett, filmdrasjerte tablett og granulat)
 - Forskjellige doseringsregimer
 - Forskjellige vilkår for administrering
 - Konverteringstabell for dosering ved bytte fra en formulering til en annen
- Anbefalte doser og retningslinjer for behandlingsstart
- Behovet for månedlig monitorering av serumferritin
- At deferasiroks forårsaker økninger i serumkreatinin hos enkelte pasienter
 - Behovet for monitorering av serumkreatinin
 - To ganger før initiering av behandling
 - Ukentlig den første måneden etter initiering eller etter endring av behandlingen
 - Deretter månedlig
 - Behovet for å redusere dosen med 10 mg/kg dersom serumkreatinin øker:
 - Hos voksne: >33 % over nivået ved baseline og kreatininclearance < nedre grense for normalområdet (90 ml/min)
 - Hos barn: enten > øvre grense for normalområdet eller dersom kreatininclearance faller til < nedre grense for normalområdet ved to påfølgende visitter.

- Behovet for å avbryte behandlingen etter en dosereduksjon dersom serumkreatinin øker:
 - Hos voksne og barn: vedvarende >33 % over nivået ved baseline eller dersom kreatininclearance < nedre grense for normalområdet (90 ml/min)
- Behovet for å vurdere nyrebiopsi:
 - Dersom serumkreatinin er forhøyet og dersom andre avvik har blitt oppdaget (f.eks. proteinuri, tegn på Fanconi syndrom).
- Viktigheten av å måle kreatininclearance
- Kort oversikt over metodene for å måle kreatininclearance
- At økninger i serumtransaminaser kan forekomme hos pasienter behandlet med EXJADE
 - Behovet for leverfunksjonstester før forskrivning, deretter månedlig eller oftere dersom klinisk indisert
 - Ingen forskrivning til pasienter med eksisterende alvorlig leversykdom
 - Behovet for å avbryte behandlingen dersom vedvarende og progressiv økning av leverenzymmer observeres
- Behovet for årlig kontroll av hørsel og syn
- Behovet for en veiledningstabell som illustrerer målingene som skal gjøres før behandling initieres av serumkreatinin, kreatininclearance, proteinuri, leverenzymmer, ferritin, slik som:

Før initiering av behandling	
Serumkreatinin ved Dag – X	Verdi 1
Serumkreatinin ved Dag – Y	Verdi 2

X og Y er dagene (skal bestemmes) når målingene før initiering av behandling bør gjennomføres

- Anbefalinger for behandling av ikke-transfusjonsavhengig talassemi (NTDT) syndromer:
 - Informasjon om at kun én behandling foreslås for NTDT pasienter
 - Anbefalte doser og retningslinjer for behandlingsstart
 - Retningslinjer for avslutning når målkonsentrasjoner for jern i lever og serumferritin er nådd.
 - En advarsel for å minimere risikoen for at det bindes for mye jern
 - En advarsel om nødvendigheten av tettere overvåking av jernkonsentrasjoner i lever og serumferritin hos den pediatrike populasjonen.
 - En advarsel om de, for tiden ukjente, sikkerhetsmessige konsekvensene ved langtidsbehandling hos den pediatrike populasjonen.

Før lansering av deferasiroks filmdrasjerte tabletter vil helsepersonell motta et informasjonsbrev som følger:

- Farmasøyter – et detaljert brev som forklarer byttet mellom formuleringene
- Leger – et brev som inkluderer følgende:
 - En veiledning til leger som informerer om byttet mellom formuleringene for å fokusere på den viktige mulige risikoen for feilmedisinering av deferasiroks
 - En veiledning til pasienten som informerer om muligheten for at det vil finnes formuleringer av deferasiroks på det europeiske markedet samtidig, og forskjellene i administrering av disse, for å fokusere på den viktige mulige risikoen for feilmedisinering av deferasiroks

I tillegg vil leger og farmasøyter informeres via et eget brev om tidslinjene for når EXJADE dispergerbare tabletter vil fjernes fra det europeiske markedet.

Informasjonspakken til pasienter bør inneholde:

- Pakningsvedlegg
- Veiledning til pasienten

Veiledningen til pasienten bør inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Informasjon om behovet for regelmessig monitorering, samt når dette skal gjennomføres, av serumkreatinin, kreatininclearance, proteinuria, leverenzymmer, ferritin
- Informasjon om at nyrebiopsi kan bli vurdert dersom det oppstår signifikante renale avvik
- Tilgjengeligheten av flere orale formuleringer (f.eks. dispergerbare tabletter, filmdrasjerte tabletter og granulat) og de viktigste forskjellene knyttet til disse formuleringene (dvs. ulikt doseringsregime, ulike forhold ved administrering, spesielt med mat)

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS - Ikke-intervensjonstudier av sikkerhet etter markedsføring: For å undersøke langtidseksponering og –sikkerhet av deferasiroks dispergerbare og filmdrasjerte tabletter skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre en observasjonskohortstudie i pediatrike ikke-transfusjonsavhengig talassami-pasienter i alderen over 10 år hvor deferoxamin er kontraindisert eller utilstrekkelig, utført etter en protokoll som er i enighet med CHMP. Den kliniske studierapporten skal sendes inn innen	Juni 2021
PASS –Intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: For å undersøke sikkerheten av deferasiroks filmdrasjerte tabletter hos den pediatrike populasjonen (spesielt når tablettene knuses), skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultatene fra en sikkerhetsstudie utført etter en protokoll det er kommet til enighet om. Den kliniske studierapporten skal sendes inn innen	Juni 2021

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

EXJADE 125 mg dispergerbare tablett
deferasiroks

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dispergerbar tablett inneholder 125 mg deferasiroks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Dispergerbare tablett

28 dispergerbare tablett

84 dispergerbare tablett

252 dispergerbare tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Ta denne medisinen på tom mage.

Løs tablettene i vann eller fruktjuice før du svelger. Må ikke svelges hele eller tygges.

Oral bruk.



6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/356/001	28 dispergerbare tablettar
EU/1/06/356/002	84 dispergerbare tablettar
EU/1/06/356/007	252 dispergerbare tablettar

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING**

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

EXJADE 125 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

EXJADE 125 mg dispergerbare tabletter
deferasirox

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

EXJADE 250 mg dispergerbare tabletter
deferasirox

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dispergerbar tablett inneholder 250 mg deferasiroks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Dispergerbare tabletter

28 dispergerbare tabletter
84 dispergerbare tabletter
252 dispergerbare tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Ta denne medisinen på tom mage.
Løs tablettene i vann eller fruktjuice før du svelger. Må ikke svelges hele eller tygges.
Oral bruk.



6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/356/003	28 dispergerbare tablettar
EU/1/06/356/004	84 dispergerbare tablettar
EU/1/06/356/008	252 dispergerbare tablettar

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING**

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

EXJADE 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

EXJADE 250 mg dispergerbare tabletter
deferasirox

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE AV ENKELTPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

EXJADE 500 mg dispergerbare tablett
deferasirox

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dispergerbar tablett inneholder 500 mg deferasiroks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Dispergerbare tablett

28 dispergerbare tablett

84 dispergerbare tablett

252 dispergerbare tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Ta denne medisinen på tom mage.

Løs tablettene i vann eller fruktjuice før du svelger. Må ikke svelges hele eller tygges.

Oral bruk.



6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/356/005	28 dispergerbare tablettar
EU/1/06/356/006	84 dispergerbare tablettar
EU/1/06/356/009	252 dispergerbare tablettar

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING**

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

EXJADE 500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE AV MULTIPAKNING (inkludert blue box)

1. LEGEMIDLETS NAVN

EXJADE 500 mg dispergerbare tabletter
deferasirox

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dispergerbar tablett inneholder 500 mg deferasiroks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Dispergerbare tabletter

Multipakning: 294 (3 pakninger med 98) dispergerbare tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Ta denne medisinen på tom mage.

Løs tablettene i vann eller fruktjuice før du svelger. Må ikke svelges hele eller tygges.

Oral bruk.



6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/356/010

294 (3 pakninger med 98) dispergerbare tablett

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING**

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

EXJADE 500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

DELPAKNING AV MULTIPAKNING (uten blue box)

1. LEGEMIDLETS NAVN

EXJADE 500 mg dispergerbare tabletter
deferasirox

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dispergerbar tablett inneholder 500 mg deferasiroks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Dispergerbare tabletter

98 dispergerbare tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Ta denne medisinen på tom mage.

Løs tablettene i vann eller fruktjuice før du svelger. Må ikke svelges hele eller tygges.

Oral bruk.



6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/356/010

294 (3 pakninger med 98) dispergerbare tablettar

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

EXJADE 500 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

EXJADE 500 mg dispergerbare tabletter
deferasirox

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
ESKE FOR ENKELTPAKNING**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exjade 90 mg filmdrasjerte tabletter
deferasirox

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 90 mg deferasiroks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/356/011	30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/356/012	90 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exjade 90 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ETIKETT PÅ MULTIPAKNINGER INNPAKKET I FOLIE (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exjade 90 mg filmdrasjerte tabletter

deferasirox

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 90 mg deferasiroks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

Multipakning: 300 (10 pakker med 30) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/356/013

300 (10 pakker med 30) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exjade 90 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

DELPAKNING AV MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exjade 90 mg filmdrasjerte tabletter

deferasirox

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 90 mg deferasiroks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/356/013

300 (10 pakker med 30) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exjade 90 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exjade 90 mg filmdrasjerte tabletter
deferasirox

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
ESKE FOR ENKELTPAKNING**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exjade 180 mg filmdrasjerte tabletter
deferasirox

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 180 mg deferasiroks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/356/014	30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/356/015	90 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exjade 180 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ETIKETT PÅ MULTIPAKNINGER INNPAKKET I FOLIE (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exjade 180 mg filmdrasjerte tabletter

deferasirox

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 180 mg deferasiroks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

Multipakning: 300 (10 pakker med 30) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/356/016

300 (10 pakker med 30) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exjade 180 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

DELPAKNING AV MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exjade 180 mg filmdrasjerte tabletter

deferasirox

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 180 mg deferasiroks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/356/016

300 (10 pakker med 30) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exjade 180 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exjade 180 mg filmdrasjerte tabletter
deferasirox

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR ENKELTPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exjade 360 mg filmdrasjerte tabletter

deferasirox

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 360 mg deferasiroks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/356/017

30 filmdrasjerte tabletter

EU/1/06/356/018

90 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Exjade 360 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ETIKETT PÅ MULTIPAKNINGER INNPAKKET I FOLIE (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exjade 360 mg filmdrasjerte tabletter

deferasirox

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 360 mg deferasiroks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

Multipakning: 300 (10 pakker med 30) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/356/019 300 (10 pakker med 30) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exjade 360 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

DELPAKNING AV MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exjade 360 mg filmdrasjerte tabletter

deferasirox

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 360 mg deferasiroks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/356/019

300 (10 pakker med 30) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exjade 360 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exjade 360 mg filmdrasjerte tabletter
deferasirox

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR ENKELTPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exjade 90 mg granulater i dosepose
deferasirox

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 90 mg deferasirox.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulater i dosepose

30 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/356/020 30 doseposer

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exjade 90 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

DOSEPOSER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Exjade 90 mg granulat
deferasirox
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

162 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR ENKELTPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exjade 180 mg granulat i dosepose
deferasirox

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 180 mg deferasirox.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat i dosepose

30 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/356/021 30 doseposer

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exjade 180 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

DOSEPOSER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Exjade 180 mg granulat
deferasirox
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

324 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR ENKELTPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exjade 360 mg granulat i dosepose
deferasirox

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 360 mg deferasirox.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat i dosepose

30 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/356/022 30 doseposer

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exjade 360 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

DOSEPOSER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Exjade 360 mg granulat
deferasirox
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

648 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

EXJADE 125 mg dispergerbare tabletter
EXJADE 250 mg dispergerbare tabletter
EXJADE 500 mg dispergerbare tabletter
deferasiroks (deferasirox)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva EXJADE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker EXJADE
3. Hvordan du bruker EXJADE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer EXJADE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva EXJADE er og hva det brukes mot

Hva EXJADE er

EXJADE inneholder et virkestoff som kalles deferasiroks. Det er et jernbindende stoff, som er et legemiddel som brukes til å fjerne overflødig jern fra kroppen (også kalt jernoverskudd). Det fanger opp og fjerner jern som deretter skiller ut, for det meste gjennom avføringen.

Hva EXJADE brukes mot

Gjentatte blodoverføringer kan være nødvendig hos pasienter med forskjellige typer anemi (for eksempel talassemi, sigdcellesykdom eller myelodysplastiske syndromer (MDS)). Gjentatte blodoverføringer kan imidlertid føre til en opphopning av overflødig jern. Dette skyldes at blodet inneholder jern, og at kroppen ikke har noen naturlig metode for å fjerne det overflødig jernet du får ved blodoverføringer. Hos pasienter med talassemi som ikke krever blodoverføringer kan også jernoverskudd utvikles over tid. Dette skyldes i hovedsak økt opptak av jern fra maten som en reaksjon på det lave antallet blodlegemer. Over tid kan det overflødig jernet skade viktige organer som lever og hjerte. Medisiner som kalles *jernbindende stoff* brukes til å fjerne overflødig jern og redusere risikoen for organskade.

EXJADE brukes til å behandle kronisk jernoverskudd som skyldes hyppige blodoverføringer hos pasienter med beta-talassemi major i alderen 6 år og oppover.

EXJADE brukes også til å behandle kronisk jernoverskudd når deferoxaminbehandling er kontraindisert eller utilstrekkelig hos pasienter med beta-talassemi major med jernoverskudd på grunn av sjeldne blodoverføringer, hos pasienter med andre typer anemier og hos barn i alderen 2 til 5 år.

EXJADE brukes også når deferoxaminbehandling er kontraindisert eller uegnet til å behandle pasienter i alderen 10 år eller eldre som har jernoverskudd som er forbundet med talassemi, men som ikke er avhengige av blodoverføringer.

2. Hva du må vite før du bruker EXJADE

Bruk ikke EXJADE

- dersom du er allergisk overfor deferasiroks eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). **Informér legen din før du tar EXJADE** dersom dette gjelder deg. Be legen din om råd hvis du tror du kan være allergisk.
- hvis du har en moderat eller alvorlig nyresykdom.
- hvis du for tiden bruker andre jernbindende legemidler.

EXJADE er ikke anbefalt:

- hvis du har langtkommet myelodysplastisk syndrom (MDS: nedsatt produksjon av blodceller i benmargen) eller langtkommet kreft.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker EXJADE:

- dersom du har problemer med nyre eller lever.
- dersom du har hjerteproblemer på grunn av jernoverskudd.
- dersom du opplever en markant nedgang i urinproduksjonen din (tegn på nyreproblem).
- dersom du får et kraftig utslett, eller opplever vanskeligheter med å puste og svimmelhet eller du hovner opp, først og fremst i ansiktet og halsen (tegn på alvorlig allergisk reaksjon, se også avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- dersom du opplever en kombinasjon av noen av følgende symptomer: utslett, rød hud, sår på leppene, øynene eller munnen, hudavskalling, høy feber, influensalignende symptomer, forstørrede lymfeknuter (tegn på alvorlig hudreaksjon, se også avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- dersom du opplever en kombinasjon av tretthet, smerter øverst til høyre i magen, gulfarge eller økt gulfarging av huden eller øynene og mørk urin (tegn på leverproblemer).
- dersom du opplever vanskeligheter med å tenke, huske informasjon eller løse problemer, er mindre oppmerksom eller bevisst eller føler deg veldig trøtt og har lite energi (tegn på høyt nivå av ammoniakk i blodet ditt, som kan være relatert til lever- eller nyreproblemer, se også avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- dersom du kaster opp blod og/eller har mørk avføring.
- dersom du ofte har magesmerter, særlig etter at du har spist eller tatt EXJADE.
- dersom du ofte har halsbrann.
- dersom du har et lavt antall blodplater eller hvite blodceller i blodprøvene dine.
- dersom du har tåkesyn.
- dersom du har diaré eller oppkast.

Dersom du opplever noe av dette, informer legen din umiddelbart.

Oppfølging av din EXJADE-behandling

I løpet av behandlingen vil det bli tatt regelmessige blod- og urinprøver av deg. Disse prøvene overvåker jernnivået i kroppen din (*ferritin*-nivået i blodet) for å se hvor godt EXJADE virker. Prøvene vil også overvåke nyrefunksjonen din (kreatininnivå i blodet, forekomst av proteiner i urinen) og leverfunksjonen (transaminasenivå i blodet). Legen din vil kanskje avgjøre at du må ta en nyrebiopsi (vevsprøve), dersom han/hun mistenker betydelig nyreskade. Det kan også hende at du må ta en MR-undersøkelse (magnettomografi) for å sjekke hvor mye jern det er i leveren din. Legen din vil ta hensyn til disse prøvene for å avgjøre riktig dose EXJADE til deg og vil bruke disse prøvene for å se når du skal slutte å bruke EXJADE.

Som en forholdsregel vil synet ditt og hørselen din bli testet årlig mens du får behandling.

Andre legemidler og EXJADE

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder særlig:

- andre jernbindende legemidler, som ikke må tas sammen med EXJADE,
- syrenøytraliserende legemidler til behandling av halsbrann som inneholder aluminium. Disse bør ikke tas samme tid på dagen som EXJADE,
- ciklosporin (brukes for å forhindre at kroppen avstøter et transplantert organ eller for andre tilstander som f. eks. alvorlig leddgikt (reumatoid artritt) eller alvorlig atopisk eksem (atopisk dermatitt)),
- simvastatin (brukes for å senke kolesterolet),
- enkelte smertestillende legemidler eller betennelsesdempende legemidler (f.eks. acetylsalisylsyre, ibuprofen, kortikosteroider),
- orale bisfosfonater (brukes for å behandle benskjørhet (osteoporose)),
- blodfortynnende legemidler (brukes for å forhindre eller behandle blodpropp),
- hormonelle prevensjonsmidler (p-piller),
- bepridil, ergotamin (brukes mot hjerteproblemer og migrene),
- repaglinid (brukes for å behandle diabetes),
- rifampicin (brukes for å behandle tuberkulose),
- fenytoin, fenobarbital, karbamazepin (brukes for å behandle epilepsi),
- ritonavir (brukt i behandling av HIV-infeksjon),
- paklitaxel (brukt i kreftbehandling),
- teofyllin (brukes for å behandle lungesykdommer som astma),
- klozapin (brukt i behandling av psykiske lidelser som schizofreni),
- tizanidin (brukt som muskelavslappende),
- kolestyramin (brukt for å senke kolesterolnivået i blodet),
- busulfan (brukes som behandling før transplantasjon for å ødelegge den opprinnelige benmargen før transplantasjon).

Det kan være nødvendig med ekstra tester for å kontrollere blodnivået av noen av disse legemidlene.

Eldre personer (i alderen 65 år og oppover)

Personer i alderen 65 år og oppover kan bruke samme dose EXJADE som øvrige voksne. Eldre pasienter kan oppleve flere bivirkninger (spesielt diaré) enn yngre pasienter. De bør følges nøye opp av legen med tanke på bivirkninger som kan gjøre det nødvendig å justere dosen.

Barn og ungdom

EXJADE kan brukes av barn og ungdom som får regelmessig blodoverføring i alderen 2 år og oppover og hos barn og ungdom som ikke får regelmessig blodoverføring i alderen 10 år og oppover. Legen vil tilpasse dosen i henhold til at pasienten vokser.

EXJADE anbefales ikke til barn under 2 år.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

EXJADE bør ikke brukes under graviditet dersom det ikke er helt nødvendig.

Dersom du bruker p-piller eller prevensjonsplaster for å unngå graviditet, bør du i tillegg eller istedenfor bruke en annen type prevensjonsmiddel (f.eks. kondom), fordi EXJADE kan redusere effekten av p-piller og prevensjonsplaster.

Amming anbefales ikke ved behandling med EXJADE.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler deg svimmel etter at du har tatt EXJADE må du ikke kjøre eller bruke noe verktøy eller maskiner før du føler deg normal igjen.

EXJADE inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du ikke tåler noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker EXJADE

Behandlingen med EXJADE vil overvåkes av en lege med erfaring i behandling av jernoverskudd forårsaket av blodoverføringer.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye EXJADE du skal ta

Dosen EXJADE er avhengig av kroppsvekten til hver enkelt pasient. Legen din vil beregne den nødvendige dosen for deg og fortelle deg hvor mange tabletter du skal ta hver dag.

- Den vanlige dosen av EXJADE dispergerbare tabletter ved behandlingsstart for pasienter som får blodoverføring regelmessig er 20 mg/kg kroppsvekt/dag. Legen din kan anbefale en høyere eller lavere startdose i henhold til dine individuelle behandlingsbehov.
- Den vanlige dosen av EXJADE dispergerbare tabletter ved behandlingsstart er 10 mg/kg kroppsvekt/dag for pasienter som ikke får regelmessige blodoverføringer.
- Legen din kan senere endre behandlingen din til en høyere eller lavere dose, avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen.
- Maksimal anbefalt daglig dose av EXJADE dispergerbare tabletter er 40 mg/kg kroppsvekt for pasienter som får regelmessige blodoverføringer, 20 mg/kg kroppsvekt for voksne pasienter som ikke får regelmessige blodoverføringer og 10 mg/kg kroppsvekt for barn og ungdom som ikke får regelmessige blodoverføringer.

Deferasiroks kan også fåes som ”filmdrasjerte” tabletter og granulat. Dersom du bytter fra filmdrasjerte tabletter eller granulat til disse dispergerbare tablettene, vil du behøve en dosejustering.

Når skal du ta EXJADE

- Ta EXJADE én gang daglig, hver dag, til omtrent samme tid hver dag.
- Ta EXJADE dispergerbare tablett(er) på tom mage.
- Vent deretter minst 30 minutter før du spiser noen form for mat.

Dersom du tar EXJADE til samme tid hver dag vil det også være lettere for deg å huske å ta tablettene.

Hvordan du bruker EXJADE:

- **Slipp** tablett(en) i et glass med vann, eplejuice eller appelsinjuice (100 til 200 ml).
- **Rør** til tablett(en) har løst seg helt opp. Væsken i glasset vil se uklart ut.
- **Drikk** alt i glasset. Tilsett deretter litt vann eller juice til det som er igjen i glasset, virvle væsken rundt og drikk dette også.

Tablettene må ikke løses i kullsyreholdig drikke eller melk.

Tablettene må ikke tygges, deles eller knuses.

Tablettene må ikke svelges hele.



Hvor lenge du skal bruke EXJADE

Fortsett å ta EXJADE daglig så lenge legen din ber deg om det. Dette er en langtidsbehandling som kan pågå i måneder eller år. Legen din vil overvåke tilstanden din regelmessig for å undersøke om behandlingen har ønsket effekt (se også avsnitt 2: "Oppfølging av din EXJADE-behandling").

Snakk med legen din dersom du lurer på hvor lenge du skal ta EXJADE.

Dersom du tar for mye av EXJADE

Kontakt lege eller sykehus umiddelbart for å få veiledning hvis du har tatt for mye EXJADE eller hvis noen har tatt tablettene dine ved et uhell. Vis dem pakningen med tablett(er). Medisinsk behandling kan være nødvendig.

Dersom du har glemt å ta EXJADE

Dersom du glemmer en dose skal du ta den så snart du husker det den samme dagen. Ta den neste dosen som planlagt. Du må ikke ta en dobbelt dose neste dag som erstatning for glemt(e) tablett(er).

Dersom du avbryter behandlingen med EXJADE

Du må ikke avbryte behandlingen med EXJADE med mindre legen din forteller deg det. Dersom du avbryter behandlingen vil det overflødig jernet ikke lenger bli fjernet fra kroppen din (se også avsnittet ovenfor, "Hvor lenge du skal bruke EXJADE").

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate og vil vanligvis forsvinne noen få dager til noen få uker etter behandlingsstart.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og gi behov for umiddelbart medisinsk tilsyn.

Disse bivirkningene er mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer) eller sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).

- Dersom du får et kraftig utslett eller opplever pustevansker og svimmelhet eller hevelser, først og fremst i ansiktet og halsen (tegn på en alvorlig allergisk reaksjon),
- Dersom du opplever en kombinasjon av noen av følgende symptomer: utslett, rød hud, blemmer på leppene, øynene eller munnen, hudavskalling, høy feber, influensalignende symptomer, forstørrede lymfeknuter (tegn på alvorlige hudreaksjoner),
- Dersom du oppdager en markant nedgang i urinproduksjonen din (tegn på nyreproblemer),
- Dersom du opplever en kombinasjon av tretthet, smerter øverst til høyre i magen, gulfarge eller økt gulfarging av huden eller øynene og mørk urin (tegn på leverproblemer),
- Dersom du opplever vanskeligheter med å tenke, huske informasjon eller løse problemer, er mindre oppmerksom eller bevisst eller føler deg veldig trøtt og har lite energi (tegn på høyt nivå av ammoniakk i blodet ditt, som kan være relatert til lever- eller nyreproblemer og kan føre til endringer i hvordan hjernen din fungerer),
- Dersom du kaster opp blod og/eller har mørk avføring,
- Dersom du ofte har magesmerter, særlig etter at du har spist eller tatt EXJADE,
- Dersom du ofte har halsbrann,
- Dersom du opplever delvis synstap,
- Dersom du opplever sterke smerter øverst i magen (pankreatitt),

stopp å ta dette legemidlet og informer legen din umiddelbart.

Noen bivirkninger kan bli alvorlige.

Disse bivirkningene er mindre vanlige.

- Dersom du får uklart syn eller tåkesyn,
- Dersom du får redusert hørsel,

informér legen din snarest mulig.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Forstyrrelse i nyrefunksjonstester.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Sykdommer i mage eller tarm, f.eks. kvalme, oppkast, diaré, magesmerter, oppblåsthet, forstoppelse, dårlig fordøyelse
- Utslett
- Hodepine
- Påvirkning av leverfunksjonstester
- Kløe
- Påvirkning av urinprøve (protein i urinen)

Informér legen din dersom noen av disse bivirkningene blir alvorlige.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- Svimmelhet
- Feber
- Sår hals
- Hevelse i armer eller ben
- Endret hudfarge
- Engstelse
- Søvnforstyrrelse
- Tretthet

Informér legen din dersom noen av disse bivirkningene blir alvorlige.

Ukjent frekvens (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

- En reduksjon i antallet celler som er involvert i blodets evne til å levre seg (trombocytopeni), i antallet røde blodceller (forverret anemi), i antallet hvite blodceller (neutropeni) eller i antallet av alle typer blodceller (pancytopeni)
- Hårtap
- Nyresteiner
- Lav urinproduksjon
- Rift i magesekken eller tarmen som kan være smertefull og forårsake kvalme
- Sterke smerter øverst i magen (pankreatitt)
- Unormalt syrenivå i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer EXJADE

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisteren og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
- Bruk ikke pakninger som er ødelagt eller viser tegn på å ha vært åpnet tidligere.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av EXJADE

Virkestoff er deferasiroks.

Hver dispergerbar tablett av EXJADE 125 mg inneholder 125 mg deferasiroks.

Hver dispergerbar tablett av EXJADE 250 mg inneholder 250 mg deferasiroks.

Hver dispergerbar tablett av EXJADE 500 mg inneholder 500 mg deferasiroks.

Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, krysspovidon type A, povidon, natriumlaurylsulfat, mikrokrySTALLinsk cellulose, kolloidal vannfri silika og magnesiumstearat.

Hvordan EXJADE ser ut og innholdet i pakningen

EXJADE leveres som dispergerbare tabletter. Tablettene er hvite til lysegule, runde og flate.

- EXJADE 125 mg tabletter har ”J 125” trykket på den ene siden og ”NVR” på den andre.
- EXJADE 250 mg tabletter har ”J 250” trykket på den ene siden og ”NVR” på den andre.
- EXJADE 500 mg tabletter har ”J 500” trykket på den ene siden og ”NVR” på den andre.

EXJADE 125 mg, 250 mg og 500 mg dispergerbare tabletter er tilgjengelige i enkeltpakninger inneholdende 28, 84 eller 252 dispergerbare tabletter.

EXJADE 500 mg dispergerbare tabletter er også tilgjengelig i multipakninger inneholdende 294 (3 pakninger med 98) dispergerbare tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker er nødvendigvis tilgjengelige i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

EXJADE 90 mg filmdrasjerte tabletter
EXJADE 180 mg filmdrasjerte tabletter
EXJADE 360 mg filmdrasjerte tabletter
deferasiroks (deferasirox)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva EXJADE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker EXJADE
3. Hvordan du bruker EXJADE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer EXJADE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva EXJADE er og hva det brukes mot

Hva EXJADE er

EXJADE inneholder et virkestoff som kalles deferasiroks. Det er et jernbindende stoff, som er et legemiddel som brukes til å fjerne overflødig jern fra kroppen (også kalt jernoverskudd). Det fanger opp og fjerner jern som deretter skiller ut, for det meste gjennom avføringen.

Hva EXJADE brukes mot

Gjentatte blodoverføringer kan være nødvendig hos pasienter med forskjellige typer anemi (for eksempel talassemi, sigdcellesykdom eller myelodysplastiske syndromer (MDS)). Gjentatte blodoverføringer kan imidlertid føre til en opphopning av overflødig jern. Dette skyldes at blodet inneholder jern, og at kroppen ikke har noen naturlig metode for å fjerne det overflødig jernet du får ved blodoverføringer. Hos pasienter med talassemi som ikke krever blodoverføringer kan også jernoverskudd utvikles over tid. Dette skyldes i hovedsak økt opptak av jern fra maten som en reaksjon på det lave antallet blodlegemer. Over tid kan det overflødig jernet skade viktige organer som lever og hjerte. Medisiner som kalles *jernbindende stoff* brukes til å fjerne overflødig jern og redusere risikoen for organskade.

EXJADE brukes til å behandle kronisk jernoverskudd som skyldes hyppige blodoverføringer hos pasienter med beta-talassemi major i alderen 6 år og oppover.

EXJADE brukes også til å behandle kronisk jernoverskudd når deferoxaminbehandling er kontraindisert eller utilstrekkelig hos pasienter med beta-talassemi major med jernoverskudd på grunn av sjeldne blodoverføringer, hos pasienter med andre typer anemier og hos barn i alderen 2 til 5 år.

EXJADE brukes også når deferoxaminbehandling er kontraindisert eller uegnet til å behandle pasienter i alderen 10 år eller eldre som har jernoverskudd som er forbundet med talassemi, men som ikke er avhengige av blodoverføringer.

2. Hva du må vite før du bruker EXJADE

Bruk ikke EXJADE

- dersom du er allergisk overfor deferasiroks eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). **Informér legen din før du tar EXJADE** dersom dette gjelder deg. Be legen din om råd hvis du tror du kan være allergisk.
- hvis du har en moderat eller alvorlig nyresykdom.
- hvis du for tiden bruker andre jernbindende legemidler.

EXJADE er ikke anbefalt:

- hvis du har langtkommet myelodysplastisk syndrom (MDS: nedsatt produksjon av blodceller i benmargen) eller langtkommet kreft.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker EXJADE:

- dersom du har problemer med nyre eller lever.
- dersom du har hjerteproblemer på grunn av jernoverskudd.
- dersom du opplever en markant nedgang i urinproduksjonen din (tegn på nyreproblem).
- dersom du får et kraftig utslett, eller opplever vanskeligheter med å puste og svimmelhet eller du hovner opp, først og fremst i ansiktet og halsen (tegn på alvorlig allergisk reaksjon, se også avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- dersom du opplever en kombinasjon av noen av følgende symptomer: utslett, rød hud, sår på leppene, øynene eller munnen, hudavskalling, høy feber, influensalignende symptomer, forstørrede lymfeknuter (tegn på alvorlig hudreaksjon, se også avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- dersom du opplever en kombinasjon av tretthet, smerter øverst til høyre i magen, gulfarge eller økt gulfarging av huden eller øynene og mørk urin (tegn på leverproblemer).
- dersom du opplever vanskeligheter med å tenke, huske informasjon eller løse problemer, er mindre oppmerksom eller bevisst eller føler deg veldig trøtt og har lite energi (tegn på høyt nivå av ammoniakk i blodet ditt, som kan være relatert til lever- eller nyreproblemer, se også avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- dersom du kaster opp blod og/eller har mørk avføring.
- dersom du ofte har magesmerter, særlig etter at du har spist eller tatt EXJADE.
- dersom du ofte har halsbrann.
- dersom du har et lavt antall blodplater eller hvite blodceller i blodprøvene dine.
- dersom du har tåkesyn.
- dersom du har diaré eller oppkast.

Dersom du opplever noe av dette, informer legen din umiddelbart.

Oppfølging av din EXJADE-behandling

I løpet av behandlingen vil det bli tatt regelmessige blod- og urinprøver av deg. Disse prøvene overvåker jernnivået i kroppen din (*ferritin*-nivået i blodet) for å se hvor godt EXJADE virker. Prøvene vil også overvåke nyrefunksjonen din (kreatininnivå i blodet, forekomst av proteiner i urinen) og leverfunksjonen (transaminasenivå i blodet). Legen din vil kanskje avgjøre at du må ta en nyrebiopsi (vevsprøve), dersom han/hun mistenker betydelig nyreskade. Det kan også hende at du må ta en MR-undersøkelse (magnettomografi) for å sjekke hvor mye jern det er i leveren din. Legen din vil ta hensyn til disse prøvene for å avgjøre riktig dose EXJADE til deg og vil bruke disse prøvene for å se når du skal slutte å bruke EXJADE.

Som en forholdsregel vil synet ditt og hørselen din bli testet årlig mens du får behandling.

Andre legemidler og EXJADE

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder særlig:

- andre jernbindende legemidler, som ikke må tas sammen med EXJADE,
- syrenøytraliserende legemidler til behandling av halsbrann som inneholder aluminium. Disse bør ikke tas samme tid på dagen som EXJADE,
- ciklosporin (brukes for å forhindre at kroppen avstøter et transplantert organ eller for andre tilstander som f. eks. alvorlig leddgikt (reumatoid artritt) eller alvorlig atopisk eksem (atopisk dermatitt)),
- simvastatin (brukes for å senke kolesterolet),
- enkelte smertestillende legemidler eller betennelsesdempende legemidler (f.eks. acetylsalisylsyre, ibuprofen, kortikosteroider),
- orale bisfosfonater (brukes for å behandle benskjørhet (osteoporose)),
- blodfortynnende legemidler (brukes for å forhindre eller behandle blodpropp),
- hormonelle prevensjonsmidler (p-piller),
- bepridil, ergotamin (brukes mot hjerteproblemer og migrene),
- repaglinid (brukes for å behandle diabetes),
- rifampicin (brukes for å behandle tuberkulose),
- fenytoin, fenobarbital, karbamazepin (brukes for å behandle epilepsi),
- ritonavir (brukt i behandling av HIV-infeksjon),
- paklitaxel (brukt i kreftbehandling),
- teofyllin (brukes for å behandle lungesykdommer som astma),
- klozapin (brukt i behandling av psykiske lidelser som schizofreni),
- tizanidin (brukt som muskelavslappende),
- kolestyramin (brukt for å senke kolesterolnivået i blodet),
- busulfan (brukes som behandling før transplantasjon for å ødelegge den opprinnelige benmargen før transplantasjon).

Det kan være nødvendig med ekstra tester for å kontrollere blodnivået av noen av disse legemidlene.

Eldre personer (i alderen 65 år og oppover)

Personer i alderen 65 år og oppover kan bruke samme dose EXJADE som øvrige voksne. Eldre pasienter kan oppleve flere bivirkninger (spesielt diaré) enn yngre pasienter. De bør følges nøye opp av legen med tanke på bivirkninger som kan gjøre det nødvendig å justere dosen.

Barn og ungdom

EXJADE kan brukes av barn og ungdom som får regelmessig blodoverføring i alderen 2 år og oppover og hos barn og ungdom som ikke får regelmessig blodoverføring i alderen 10 år og oppover. Legen vil tilpasse dosen i henhold til at pasienten vokser.

EXJADE anbefales ikke til barn under 2 år.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

EXJADE bør ikke brukes under graviditet dersom det ikke er helt nødvendig.

Dersom du bruker p-piller eller prevensjonsplaster for å unngå graviditet, bør du i tillegg eller istedenfor bruke en annen type prevensjonsmiddel (f.eks. kondom), fordi EXJADE kan redusere effekten av p-piller og prevensjonsplaster.

Amming anbefales ikke ved behandling med EXJADE.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler deg svimmel etter at du har tatt EXJADE må du ikke kjøre eller bruke noe verktøy eller maskiner før du føler deg normal igjen.

3. Hvordan du bruker EXJADE

Behandlingen med EXJADE vil overvåkes av en lege med erfaring i behandling av jernoverskudd forårsaket av blodoverføringer.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye EXJADE du skal ta

Dosen EXJADE er avhengig av kroppsvekten til hver enkelt pasient. Legen din vil beregne den nødvendige dosen for deg og fortelle deg hvor mange tabletter du skal ta hver dag.

- Den vanlige dosen for EXJADE filmdrasjerte tabletter ved behandlingsstart for pasienter som får regelmessige blodoverføringer er 14 mg/kg kroppsvekt/dag. Legen din kan anbefale en høyere eller lavere startdose i henhold til dine individuelle behandlingsbehov.
- Den vanlige dosen for EXJADE filmdrasjerte tabletter ved behandlingsstart er 7 mg/kg kroppsvekt/dag for pasienter som ikke får regelmessige blodoverføringer.
- Legen din kan senere endre behandlingen din til en høyere eller lavere dose, avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen.
- Maksimal anbefalt daglig dose for EXJADE filmdrasjerte tabletter er:
 - 28 mg/kg kroppsvekt for pasienter som får regelmessige blodoverføringer,
 - 14 mg/kg kroppsvekt for voksne pasienter som ikke får regelmessige blodoverføringer,
 - 7 mg/kg kroppsvekt for barn og ungdom som ikke får regelmessige blodoverføringer.

Deferasiroks kan også fåes som ”dispergerbare” (oppløselige) tabletter. Dersom du bytter fra dispergerbare tabletter til disse filmdrasjerte tablettene, vil du behøve en dosejustering.

Når skal du ta EXJADE

- Ta EXJADE én gang daglig, hver dag, til omtrent samme tid hver dag sammen med litt vann.
- Ta EXJADE filmdrasjerte tabletter enten på tom mage eller sammen med et lett måltid.

Dersom du tar EXJADE til samme tid hver dag vil det også være lettere for deg å huske å ta tablettene.

Hvis du ikke kan svelge hele tabletter, kan EXJADE filmdrasjerte tabletter knuses og tas ved å drysse hele dosen på bløt mat, f.eks. yoghurt eller eplemos. Hele dosen skal tas umiddelbart. Skal ikke lagres for senere bruk.

Hvor lenge du skal bruke EXJADE

Fortsett å ta EXJADE daglig så lenge legen din ber deg om det. Dette er en langtidsbehandling som kan pågå i måneder eller år. Legen din vil overvåke tilstanden din regelmessig for å undersøke om behandlingen har ønsket effekt (se også avsnitt 2: ”Oppfølging av din EXJADE-behandling”).

Snakk med legen din dersom du lurer på hvor lenge du skal ta EXJADE.

Dersom du tar for mye av EXJADE

Kontakt lege eller sykehus umiddelbart for å få veiledning hvis du har tatt for mye EXJADE eller hvis noen har tatt tablettene dine ved et uhell. Vis dem pakningen med tabletter. Medisinsk behandling kan være nødvendig.

Dersom du har glemt å ta EXJADE

Dersom du glemmer en dose skal du ta den så snart du husker det den samme dagen. Ta den neste dosen som planlagt. Du må ikke ta en dobbelt dose neste dag som erstatning for glemt(e) tablett(er).

Dersom du avbryter behandlingen med EXJADE

Du må ikke avbryte behandlingen med EXJADE med mindre legen din forteller deg det. Dersom du avbryter behandlingen vil det overflødig jernet ikke lenger bli fjernet fra kroppen din (se også avsnittet ovenfor, "Hvor lenge du skal bruke EXJADE").

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate og vil vanligvis forsvinne noen få dager til noen få uker etter behandlingsstart.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og gi behov for umiddelbart medisinsk tilsyn.

Disse bivirkningene er mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer) eller sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).

- Dersom du får et kraftig utslett eller opplever pustevansker og svimmelhet eller hevelser, først og fremst i ansiktet og halsen (tegn på en alvorlig allergisk reaksjon),
- Dersom du opplever en kombinasjon av noen av følgende symptomer: utslett, rød hud, blemmer på leppene, øynene eller munnen, hudavskalling, høy feber, influensalignende symptomer, forstørrede lymfeknuter (tegn på alvorlige hudreaksjoner),
- Dersom du oppdager en markant nedgang i urinproduksjonen din (tegn på nyreproblemer),
- Dersom du opplever en kombinasjon av tretthet, smerter øverst til høyre i magen, gulfarge eller økt gulfarging av huden eller øynene og mørk urin (tegn på leverproblemer),
- Dersom du opplever vanskeligheter med å tenke, huske informasjon eller løse problemer, er mindre oppmerksom eller bevisst eller føler deg veldig trøtt og har lite energi (tegn på høyt nivå av ammoniakk i blodet ditt, som kan være relatert til lever- eller nyreproblemer og kan føre til endringer i hvordan hjernen din fungerer),
- Dersom du kaster opp blod og/eller har mørk avføring,
- Dersom du ofte har magesmerter, særlig etter at du har spist eller tatt EXJADE,
- Dersom du ofte har halsbrann,
- Dersom du opplever delvis synstap,
- Dersom du opplever sterke smerter øverst i magen (pankreatitt),

stopp å ta dette legemidlet og informer legen din umiddelbart.

Noen bivirkninger kan bli alvorlige.

Disse bivirkningene er mindre vanlige.

- Dersom du får uklart syn eller tåkesyn,
- Dersom du får redusert hørsel,

informér legen din snarest mulig.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Forstyrrelse i nyrefunksjonstester.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Sykdommer i mage eller tarm, f.eks. kvalme, oppkast, diaré, magesmerter, oppblåsthet, forstoppelse, dårlig fordøyelse
- Utslett
- Hodepine
- Påvirkning av leverfunksjonstester
- Kløe
- Påvirkning av urinprøve (protein i urinen)

Informér legen din dersom noen av disse bivirkningene blir alvorlige.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- Svimmelhet
- Feber
- Sår hals
- Hevelse i armer eller ben
- Endret hudfarge
- Engstelse
- Søvnforstyrrelse
- Tretthet

Informér legen din dersom noen av disse bivirkningene blir alvorlige.

Ukjent frekvens (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

- En reduksjon i antallet celler som er involvert i blodets evne til å levre seg (trombocytopeni), i antallet røde blodceller (forverret anemi), i antallet hvite blodceller (neutropeni) eller i antallet av alle typer blodceller (pancytopeni)
- Hårtap
- Nyresteiner
- Lav urinproduksjon
- Rift i magesekken eller tarmen som kan være smertefull og forårsake kvalme
- Sterke smerter øverst i magen (pankreatitt)
- Unormalt syrenivå i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer EXJADE

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisteren og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Bruk ikke pakninger som er ødelagt eller viser tegn på å ha vært åpnet tidligere.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av EXJADE

Virkestoff er deferasiroks.

Hver filmdrasjert tablett av EXJADE 90 mg inneholder 90 mg deferasiroks.

Hver filmdrasjert tablett av EXJADE 180 mg inneholder 180 mg deferasiroks.

Hver filmdrasjert tablett av EXJADE 360 mg inneholder 360 mg deferasiroks.

Andre innholdstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika og poloksamer. Tablettens drasjelag inneholder: hypromellose, titandioksid (E171), makrogol (4000), talkum, indigokarmin aluminiumlake (E132).

Hvordan EXJADE ser ut og innholdet i pakningen

EXJADE leveres som filmdrasjerte tabletter. De filmdrasjerte tablettene er ovale og bikonvekse.

- EXJADE 90 mg filmdrasjerte tabletter er lyseblå og har "90" trykket på den ene siden og "NVR" på den andre.
- EXJADE 180 mg filmdrasjerte tabletter er mellomblå og har "180" trykket på den ene siden og "NVR" på den andre.
- EXJADE 360 mg filmdrasjerte tabletter er mørkeblå og har "360" trykket på den ene siden og "NVR" på den andre.

Hver blisterpakke inneholder 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter. Multipakningen inneholder 300 (10 pakker med 30) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker er nødvendigvis tilgjengelige i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

EXJADE 90 mg granulat i dosepose
EXJADE 180 mg granulat i dosepose
EXJADE 360 mg granulat i dosepose
Deferasiroks (deferasirox)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva EXJADE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker EXJADE
3. Hvordan du bruker EXJADE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer EXJADE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva EXJADE er og hva det brukes mot

Hva EXJADE er

EXJADE inneholder et virkestoff som kalles deferasiroks. Det er et jernbindende stoff, som er et legemiddel som brukes til å fjerne overflødig jern fra kroppen (også kalt jernoverskudd). Det fanger opp og fjerner jern som deretter skiller ut, for det meste gjennom avføringen.

Hva EXJADE brukes mot

Gjentatte blodoverføringer kan være nødvendig hos pasienter med forskjellige typer anemi (for eksempel talassemi, sigdcellesykdom eller myelodysplastiske syndromer (MDS)). Gjentatte blodoverføringer kan imidlertid føre til en opphopning av overflødig jern. Dette skyldes at blodet inneholder jern, og at kroppen ikke har noen naturlig metode for å fjerne det overflødig jernet du får ved blodoverføringer. Hos pasienter med talassemi som ikke krever blodoverføringer kan også jernoverskudd utvikles over tid. Dette skyldes i hovedsak økt opptak av jern fra maten som en reaksjon på det lave antallet blodlegemer. Over tid kan det overflødig jernet skade viktige organer som lever og hjerte. Medisiner som kalles *jernbindende stoff* brukes til å fjerne overflødig jern og redusere risikoen for organskade.

EXJADE brukes til å behandle kronisk jernoverskudd som skyldes hyppige blodoverføringer hos pasienter med beta-talassemi major i alderen 6 år og oppover.

EXJADE brukes også til å behandle kronisk jernoverskudd når deferoxaminbehandling er kontraindisert eller utilstrekkelig hos pasienter med beta-talassemi major med jernoverskudd på grunn av sjeldne blodoverføringer, hos pasienter med andre typer anemier og hos barn i alderen 2 til 5 år.

EXJADE brukes også når deferoxaminbehandling er kontraindisert eller uegnet til å behandle pasienter i alderen 10 år eller eldre som har jernoverskudd som er forbundet med talassemi, men som ikke er avhengige av blodoverføringer.

2. Hva du må vite før du bruker EXJADE

Bruk ikke EXJADE

- dersom du er allergisk overfor deferasiroks eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). **Informér legen din før du tar EXJADE** dersom dette gjelder deg. Be legen din om råd hvis du tror du kan være allergisk.
- hvis du har en moderat eller alvorlig nyresykdom.
- hvis du for tiden bruker andre jernbindende legemidler.

EXJADE er ikke anbefalt:

- hvis du har langtkommet myelodysplastisk syndrom (MDS: nedsatt produksjon av blodceller i benmargen) eller langtkommet kreft.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker EXJADE:

- dersom du har problemer med nyre eller lever.
- dersom du har hjerteproblemer på grunn av jernoverskudd.
- dersom du opplever en markant nedgang i urinproduksjonen din (tegn på nyreproblem).
- dersom du får et kraftig utslett, eller opplever vanskeligheter med å puste og svimmelhet eller du hovner opp, først og fremst i ansiktet og halsen (tegn på alvorlig allergisk reaksjon, se også avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- dersom du opplever en kombinasjon av noen av følgende symptomer: utslett, rød hud, sår på leppene, øynene eller munnen, hudavskalling, høy feber, influensalignende symptomer, forstørrede lymfeknuter (tegn på alvorlig hudreaksjon, se også avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- dersom du opplever en kombinasjon av tretthet, smerter øverst til høyre i magen, gulfarge eller økt gulfarging av huden eller øynene og mørk urin (tegn på leverproblemer).
- dersom du opplever vanskeligheter med å tenke, huske informasjon eller løse problemer, er mindre oppmerksom eller bevisst eller føler deg veldig trøtt og har lite energi (tegn på høyt nivå av ammoniakk i blodet ditt, som kan være relatert til lever- eller nyreproblemer, se også avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- dersom du kaster opp blod og/eller har mørk avføring.
- dersom du ofte har magesmerter, særlig etter at du har spist eller tatt EXJADE.
- dersom du ofte har halsbrann.
- dersom du har et lavt antall blodplater eller hvite blodceller i blodprøvene dine.
- dersom du har tåkesyn.
- dersom du har diaré eller oppkast.

Dersom du opplever noe av dette, informer legen din umiddelbart.

Oppfølging av din EXJADE-behandling

I løpet av behandlingen vil det bli tatt regelmessige blod- og urinprøver av deg. Disse prøvene overvåker jernnivået i kroppen din (*ferritin*-nivået i blodet) for å se hvor godt EXJADE virker. Prøvene vil også overvåke nyrefunksjonen din (kreatininnivå i blodet, forekomst av proteiner i urinen) og leverfunksjonen (transaminasenivå i blodet). Legen din vil kanskje avgjøre at du må ta en nyrebiopsi (vevsprøve), dersom han/hun mistenker betydelig nyreskade. Det kan også hende at du må ta en MR-undersøkelse (magnettomografi) for å sjekke hvor mye jern det er i leveren din. Legen din vil ta hensyn til disse prøvene for å avgjøre riktig dose EXJADE til deg og vil bruke disse prøvene for å se når du skal slutte å bruke EXJADE.

Som en forholdsregel vil synet ditt og hørselen din bli testet årlig mens du får behandling.

Andre legemidler og EXJADE

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder særlig:

- andre jernbindende legemidler, som ikke må tas sammen med EXJADE,
- syrenøytraliserende legemidler til behandling av halsbrann som inneholder aluminium. Disse bør ikke tas samme tid på dagen som EXJADE,
- ciklosporin (brukes for å forhindre at kroppen avstøter et transplantert organ eller for andre tilstander som f. eks. alvorlig leddgikt (reumatoid artritt) eller alvorlig atopisk eksem (atopisk dermatitt)),
- simvastatin (brukes for å senke kolesterolet),
- enkelte smertestillende legemidler eller betennelsesdempende legemidler (f.eks. acetylsalisylsyre, ibuprofen, kortikosteroider),
- orale bisfosfonater (brukes for å behandle benskjørhet (osteoporose)),
- blodfortynnende legemidler (brukes for å forhindre eller behandle blodpropp),
- hormonelle prevensjonsmidler (p-piller),
- bepridil, ergotamin (brukes mot hjerteproblemer og migrene),
- repaglinid (brukes for å behandle diabetes),
- rifampicin (brukes for å behandle tuberkulose),
- fenytoin, fenobarbital, karbamazepin (brukes for å behandle epilepsi),
- ritonavir (brukt i behandling av HIV-infeksjon),
- paklitaxel (brukt i kreftbehandling),
- teofyllin (brukes for å behandle lungesykdommer som astma),
- klozapin (brukt i behandling av psykiske lidelser som schizofreni),
- tizanidin (brukt som muskelavslappende),
- kolestyramin (brukt for å senke kolesterolnivået i blodet),
- busulfan (brukes som behandling før transplantasjon for å ødelegge den opprinnelige benmargen før transplantasjon).

Det kan være nødvendig med ekstra tester for å kontrollere blodnivået av noen av disse legemidlene.

Eldre personer (i alderen 65 år og oppover)

Personer i alderen 65 år og oppover kan bruke samme dose EXJADE som øvrige voksne. Eldre pasienter kan oppleve flere bivirkninger (spesielt diaré) enn yngre pasienter. De bør følges nøye opp av legen med tanke på bivirkninger som kan gjøre det nødvendig å justere dosen.

Barn og ungdom

EXJADE kan brukes av barn og ungdom som får regelmessig blodoverføring i alderen 2 år og oppover og hos barn og ungdom som ikke får regelmessig blodoverføring i alderen 10 år og oppover. Legen vil tilpasse dosen i henhold til at pasienten vokser.

EXJADE anbefales ikke til barn under 2 år.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

EXJADE bør ikke brukes under graviditet dersom det ikke er helt nødvendig.

Dersom du bruker p-piller eller prevensjonsplaster for å unngå graviditet, bør du i tillegg eller istedenfor bruke en annen type prevensjonsmiddel (f.eks. kondom), fordi EXJADE kan redusere effekten av p-piller og prevensjonsplaster.

Amming anbefales ikke ved behandling med EXJADE.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler deg svimmel etter at du har tatt EXJADE må du ikke kjøre eller bruke noe verktøy eller maskiner før du føler deg normal igjen.

3. Hvordan du bruker EXJADE

Behandlingen med EXJADE vil overvåkes av en lege med erfaring i behandling av jernoverskudd forårsaket av blodoverføringer.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye EXJADE du skal ta

Dosen EXJADE er avhengig av kroppsvekten til hver enkelt pasient. Legen din vil beregne den nødvendige dosen for deg og fortelle deg hvor mange doseposer du skal ta hver dag.

- Den vanlige dosen for EXJADE granulat ved behandlingsstart for pasienter som får regelmessige blodoverføringer er 14 mg/kg kroppsvekt/dag. Legen din kan anbefale en høyere eller lavere startdose i henhold til dine individuelle behandlingsbehov.
- Den vanlige dosen for EXJADE granulat ved behandlingsstart er 7 mg/kg kroppsvekt/dag for pasienter som ikke får regelmessige blodoverføringer.
- Legen din kan senere endre behandlingen din til en høyere eller lavere dose, avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen.
- Maksimal anbefalt daglig dose for EXJADE granulat:
 - 28 mg/kg kroppsvekt for pasienter som får regelmessige blodoverføringer,
 - 14 mg/kg kroppsvekt for voksne pasienter som ikke får regelmessige blodoverføringer,
 - 7 mg/kg kroppsvekt for barn og ungdom som ikke får regelmessige blodoverføringer.

Deferasiroks kan også fåes som ”dispergerbare” (oppløselige) tabletter. Dersom du bytter fra dispergerbare tabletter til disse granulatenes, vil du behøve en dosejustering.

Når skal du ta EXJADE

- Ta EXJADE én gang daglig, hver dag, til omtrent samme tid hver dag.
- Ta EXJADE granulat enten alene eller sammen med et lett måltid.

Dersom du tar EXJADE til samme tid hver dag vil det også være lettere for deg å huske å ta medisinen din.

EXJADE granulat bør tas ved å drysse hele dosen på bløt mat, f.eks. yoghurt eller eplemos. Hele dosen skal tas umiddelbart. Skal ikke lagres for senere bruk.

Hvor lenge du skal bruke EXJADE

Fortsett å ta EXJADE daglig så lenge legen din ber deg om det. Dette er en langtidsbehandling som kan pågå i måneder eller år. Legen din vil overvåke tilstanden din regelmessig for å undersøke om behandlingen har ønsket effekt (se også avsnitt 2: ”Oppfølging av din EXJADE-behandling”).

Snakk med legen din dersom du lurer på hvor lenge du skal ta EXJADE.

Dersom du tar for mye av EXJADE

Kontakt lege eller sykehus umiddelbart for å få veiledning hvis du har tatt for mye EXJADE eller hvis noen har tatt granulatenes dine ved et uhell. Vis dem pakningen med granulat. Medisinsk behandling kan være nødvendig.

Dersom du har glemt å ta EXJADE

Dersom du glemmer en dose skal du ta den så snart du husker det den samme dagen. Ta den neste dosen som planlagt. Du må ikke ta en dobbelt dose neste dag som erstatning for glemt granulat.

Dersom du avbryter behandlingen med EXJADE

Du må ikke avbryte behandlingen med EXJADE med mindre legen din forteller deg det. Dersom du avbryter behandlingen vil det overflødige jernet ikke lenger bli fjernet fra kroppen din (se også avsnittet ovenfor, "Hvor lenge du skal bruke EXJADE").

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate og vil vanligvis forsvinne noen få dager til noen få uker etter behandlingsstart.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og gi behov for umiddelbart medisinsk tilsyn.

Disse bivirkningene er mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer) eller sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).

- Dersom du får et kraftig utslett eller opplever pustevansker og svimmelhet eller hevelser, først og fremst i ansiktet og halsen (tegn på en alvorlig allergisk reaksjon),
- Dersom du opplever en kombinasjon av noen av følgende symptomer: utslett, rød hud, blemmer på leppene, øynene eller munnen, hudavskalling, høy feber, influensalignende symptomer, forstørrede lymfeknuter (tegn på alvorlige hudreaksjoner),
- Dersom du oppdager en markant nedgang i urinproduksjonen din (tegn på nyreproblemer),
- Dersom du opplever en kombinasjon av tretthet, smerter øverst til høyre i magen, gulfarge eller økt gulfarging av huden eller øynene og mørk urin (tegn på leverproblemer),
- Dersom du opplever vanskeligheter med å tenke, huske informasjon eller løse problemer, er mindre oppmerksom eller bevisst eller føler deg veldig trøtt og har lite energi (tegn på høyt nivå av ammoniakk i blodet ditt, som kan være relatert til lever- eller nyreproblemer og kan føre til endringer i hvordan hjernen din fungerer),
- Dersom du kaster opp blod og/eller har mørk avføring,
- Dersom du ofte har magesmerter, særlig etter at du har spist eller tatt EXJADE,
- Dersom du ofte har halsbrann,
- Dersom du opplever delvis synstap,
- Dersom du opplever sterke smerter øverst i magen (pankreatitt),

stopp å ta dette legemidlet og informer legen din umiddelbart.

Noen bivirkninger kan bli alvorlige.

Disse bivirkningene er mindre vanlige.

- Dersom du får uklart syn eller tåkesyn,
- Dersom du får redusert hørsel,

informér legen din snarest mulig.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Forstyrrelse i nyrefunksjonstester.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Sykdommer i mage eller tarm, f.eks. kvalme, oppkast, diaré, magesmerter, oppblåsthet, forstoppelse, dårlig fordøyelse
- Utslett
- Hodepine
- Påvirkning av leverfunksjonstester
- Kløe
- Påvirkning av urinprøve (protein i urinen)

Informér legen din dersom noen av disse bivirkningene blir alvorlige.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- Svimmelhet
- Feber
- Sår hals
- Hevelse i armer eller ben
- Endret hudfarge
- Engstelse
- Søvnforstyrrelse
- Tretthet

Informér legen din dersom noen av disse bivirkningene blir alvorlige.

Ukjent frekvens (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

- En reduksjon i antallet celler som er involvert i blodets evne til å levre seg (trombocytopeni), i antallet røde blodceller (forverret anemi), i antallet hvite blodceller (neutropeni) eller i antallet av alle typer blodceller (pancytopeni)
- Hårtap
- Nyresteiner
- Lav urinproduksjon
- Rift i magesekken eller tarmen som kan være smertefull og forårsake kvalme
- Sterke smerter øverst i magen (pankreatitt)
- Unormalt syrenivå i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer EXJADE

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på doseposen og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Bruk ikke pakninger som er ødelagt eller viser tegn på å ha vært åpnet tidligere.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av EXJADE

Virkestoff er deferasiroks.

- Hver dosepose av EXJADE 90 mg granulater inneholder 90 mg deferasiroks.
- Hver dosepose av EXJADE 180 mg granulater inneholder 180 mg deferasiroks.
- Hver dosepose av EXJADE 360 mg granulater inneholder 360 mg deferasiroks.

Andre innholdstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, krySSpovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika og poloksamer

Hvordan EXJADE ser ut og innholdet i pakningen

EXJADE granulat leveres som hvitt til lysegult granulat i doseposer.

Hver pakke inneholder 30 doseposer.

Ikke alle styrker er nødvendigvis tilgjengelige i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for deferasiroks har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Søk i litteraturen resulterte i tilsammen tre rapporterte tilfeller av legemiddel-legemiddelinteraksjoner mellom busulfan og deferasiroks som førte til økt eksponering for busulfan (via redusert clearance av busulfan). I ett tilfelle ble deferoxamin gitt samtidig og ingen "de-challenge" ble gjort. I de to andre tilfellene ble det rapportert om positiv "de-challenge" uten samtidige legemidler. Ulike mulige mekanismer for denne legemiddel-legemiddelinteraksjonen har vært foreslått men den nøyaktige mekanismen er fortsatt uklar. Tatt i betraktning at supratherapeutisk eksponering for busulfan øker risikoen for alvorlig mukositt, sinusoidalt obstruktivt syndrom, krampeanfoll og lungefibrose og basert på tilgjengelig evidens på legemiddel-legemiddelinteraksjon mellom busulfan og deferasiroks, konkluderte PRAC med at pkt. 4.5 i preparatomtalen burde oppdateres.

Etter innsendelse av en samlet gjennomgang under evalueringen av denne PSUR-en ble følgende hendelser gjennomgått: Totalt 19 alvorlige tilfeller (13 tilfeller hos barn, 6 tilfeller hos voksne) av lever-/nyreskade som førte til hyperammoniemi, hos tidligere lever-/nyrefriske pasienter, er vurdert å ha en sannsynlig sammenheng med deferasiroksbehandling. Ingen relevante konfunderende faktorer er rapportert. De fleste av disse tilfellene ble rapportert å bedres etter seponering av deferasiroks (7 positive "de-challenge", 8 tilfeller med bedring etter seponering av deferasiroks assosiert med symptomatisk behandling, og 1 positiv "re-challenge") med samsvarende tidsmessig assosiasjon. Alle tilfellene, med unntak av ett hos barn og alle tilfellene hos voksne rapporterte om encefalopati og/eller endringer i bevissthet/komatøse tilstander i tilknytning til hyperammoniemi. Angående væsketap, i 3 tilfeller hos barn ble oppkast rapportert som symptom (hvorav 1 rapporterte at rehydreringsbehandling var gitt) og i 1 tilfelle ble det rapportert dehydrering. 5 av tilfellene med lever-/nyreskade hos barn kom i forbindelse med akutt infeksjonssykdom: 1 tilfelle med adenovirusinfeksjon, 1 tilfelle med tidligere gastroenteritt med oppkast, 3 tilfeller med øvre luftveisinfeksjon hvorav 2 tilfeller med fatalt utfall hos humant respiratorisk syncytialvirus-positive pasienter. Blant de 6 tilfellene hos voksne rapporterte 1 tilfelle om oppkast og 2 tilfeller om melena som assosierte symptomer. Væsketap kan ha forverret lever- eller nyresvikt, men kan ikke ha vært eneste årsak ved utvikling av hyperammoniemi ved lever- eller nyresvikt. Tatt betraktning tilgjengelige data, konkluderte PRAC med at den nåværende advarselen for nyrefunksjon og leverfunksjon i pkt. 4.4 i preparatomtalen burde oppdateres for å informere helsepersonell om alvorlige former for lever- og/eller nyresvikt relatert til endringer i bevissthet ved hyperammoniemisk encefalopati med spesiell fokus på pediatriske pasienter og for å anbefale tidlig regulering av ammoniumnivåene hos pasienter som utvikler endringer i mental status som ikke kan forklares. I tillegg foreslås en ny fotnote nummer 2 inkludert i pkt. 4.8 i preparatomtalen for bivirkningene "renal tubulær sykdom" og "leversvikt" for tilfeller med hyperammoniemisk encefalopatisyndrom og endringer i bevissthet.

Derfor, i lys av dataene presentert i den gjennomgåtte PSURen, anså PRAC at endringene i produktinformasjonen for legemidler som inneholder deferasiroks var berettiget.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for deferasiroks mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder deferasiroks er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).