**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 90 mg filmdrasjerte tabletter

EXJADE 180 mg filmdrasjerte tabletter

EXJADE 360 mg filmdrasjerte tabletter

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

EXJADE 90 mg filmdrasjerte tabletter

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

EXJADE 180 mg filmdrasjerte tabletter

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

EXJADE 360 mg filmdrasjerte tabletter

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 tabletter

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

EXJADE 180 mg filmdrasjerte tabletter

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

EXJADE 360 mg filmdrasjerte tabletter

Mørkeblå, oval, bikonveks filmdrasjert tablett med skrå kanter og trykk (NVR på den ene siden og 360 på den andre). Omtrentlige dimensjoner på tabletten 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 og ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer krever ulike doseringer. Alle leger som vil foreskrive EXJADE må sørge for at de har mottatt og er kjent med opplæringsmateriellet for leger (veiledning for helsepersonell som også inkluderer en sjekkliste for forskrivere).

*Jernoverskudd etter blodoverføring*

Doser (i mg/kg kroppsvekt) må beregnes og avrundes til nærmeste hele tablettstørrelse.

For å minimere risikoen for at det bindes for mye jern, bør forsiktighet utvises under chelaterende behandling (se pkt. 4.4).

I EU er legemidler som inneholder deferasiroks tilgjengelig som filmdrasjerte tabletter og dispergerbare tabletter markedsført under forskjellige handelsnavn som generiske alternativer til EXJADE. På grunn av ulike farmakokinetiske profiler er det nødvendig med en 30 % lavere dose av EXJADE filmdrasjerte tabletter sammenlignet med anbefalt dose for EXJADE dispergerbare tabletter (se pkt. 5.1).

*Startdose*

Det anbefales at behandling 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 > 1 000 mikrog/l) (se tabell 1).

**Tabell 1 Anbefalte startdoser ved jernoverskudd etter blodoverføring**

|  |
| --- |
| **Anbefalt startdose** |
| **Serumferritin** |  | **Pasientpopulasjon** | **Anbefalt startdose** |
| > 1 000 mikrog/l | eller | Pasienter som allerede har mottatt ca. 20 enheter (tilnærmet 100 ml/kg) SAG. | **14 mg/kg/dag** |
| **Alternative startdoser** |
| **Pasientpopulasjon** | **Alternativ startdose** |
| Pasienter som ikke trenger reduksjon av jernnivåer i kroppen og som også får < 7 ml/kg/måned SAG (ca. < 2 enheter/måned for en voksen). Pasientens respons må overvåkes og doseøkning bør vurderes dersom tilstrekkelig effekt ikke oppnås. | 7 mg/kg/dag |
| Pasienter som trenger reduksjon av forhøyet jernnivå i kroppen og som også får > 14 ml/kg/måned SAG (ca. > 4 enheter/måned for en voksen). | 21 mg/kg/dag |
| Pasienter med god respons på deferoksamin | En tredjedel av deferoksamindosen\* |
| \*En startdose som er én tredjedel 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 filmdrasjerte tabletter). Når dette resulterer i en daglig dose på < 14 mg/kg, 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 med EXJADE filmdrasjerte tabletter, basert på utviklingen i serumferritin, om nødvendig justeres hver 3. til 6. måned (se tabell 2). Dosejusteringer kan gjøres i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag og skal tilpasses den individuelle pasientens respons og terapeutiske mål (vedlikehold eller reduksjon av jernlagre).

**Tabell 2 Anbefalte dosejusteringer ved jernoverskudd etter blodoverføring**

|  |  |
| --- | --- |
| **Serumferritin (månedlig monitorering)** | **Anbefalte dosejusteringer** |
| Vedvarende > 2 500 mikrog/l og viser ikke synkende trend over tid | Øk dosen hver 3. til 6. måned i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag.**Den maksimale tillatte dosen er 28 mg/kg/dag.**Hvis kontroll av hemosiderose er svært dårlig ved doser opp til 21 mg/kg/dag, er det mulig at en ytterligere økning (til maksimalt 28 mg/kg/dag) ikke gir tilfredsstillende kontroll, og andre behandlingsalternativ bør vurderes.Dersom tilfredsstillende kontroll ikke oppnås ved doser over 21 mg/kg/dag bør ikke behandling med denne dosen fortsette og andre behandlingsalternativ bør vurderes når det er mulig. |
| > 1 000 mikrog/l men vedvarende ≤ 2 500 mikrog/l med en synkendende trend over tid | Reduser dosen hver 3. til 6. måned i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag hos pasienter behandlet med doser > 21 mg/kg/dag, inntil målet på 500 til 1 000 mikrog/l er nådd. |
| 500 til 1 000 mikrog/l (målområdet) | Reduser dosen i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag hver 3. til 6. måned for å opprettholde serumferritinnivået innenfor målområdet og for å minimere risikoen for at det bindes for mye jern. |
| Konsekvent < 500 mikrog/l | Vurder avbrudd av behandling (se pkt. 4.4). |

Det er foreløpig begrenset mengde langtidsdata på sikkerhet og effekt fra kliniske studier utført med EXJADE dispergerbare tabletter med doser over 30 mg/kg (tilsvarende 21 mg/kg når det gis som filmdrasjerte tabletter) (264 pasienter ble fulgt i gjennomsnitt ett år etter doseøkning). Doser over 28 mg/kg/dag anbefales ikke, da det kun er begrenset erfaring med doser over dette nivået (se pkt. 5.1).

*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 mikrog/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 (se pkt. 4.4).

I EU er legemidler som inneholder deferasiroks tilgjengelig som filmdrasjerte tabletter og dispergerbare tabletter markedsført under forskjellige handelsnavn som generiske alternativer til EXJADE. På grunn av ulike farmakokinetiske profiler er det nødvendig med en 30 % lavere dose av EXJADE filmdrasjerte tabletter sammenlignet med anbefalt dose for EXJADE dispergerbare tabletter (se pkt. 5.1).

*Startdose*

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

*Dosejustering*

Det anbefales at serumferritin kontrolleres hver måned for å vurdere pasientens respons på behandling og for å minimere risikoen for at det bindes for mye jern (se pkt. 4.4). Anbefalte dosejusteringer ved ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer er angitt i tabell 3.

**Tabell 3 Anbefalte dosejusteringer for ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Serumferritin (månedlig monitorering)** |  | **Jern-konsentrasjon i lever (LIC)\*** | **Anbefalte dosejusteringer** |
| Konsekvent > 2 000 mikrog/l og viser ikke en synkende trend over tid | eller | ≥ 7 mg Fe/g dw | Øk dosen hver 3. til 6. måned i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag dersom pasienten tåler legemidlet godt.**Den maksimale tillatte dosen er 14 mg/kg/dag for voksne pasienter og 7 mg/kg/dag for pediatriske pasienter.**Doser over 14 mg/kg/dag er ikke anbefalt da det ikke er erfaring med doser over dette nivået hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer. |
| ≤ 2 000 mikrog/l | eller | < 7 mg Fe/g dw | Reduser dosen hver 3. til 6. måned i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag ned til en dose på 7 mg/kg/dag (eller mindre) hos pasienter behandlet med doser > 7 mg/kg/dag. |
| < 300 mikrog/l | eller | < 3 mg Fe/g dw | Behandlingen skal avsluttes når et tilfredsstillende jernnivå er oppnådd. |
| 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. |
| \*LIC er den anbefalte metoden for å bestemme jernoverskudd. |

Hos både pediatriske og voksne pasienter uten kontrollert LIC og serumferritin ≤ 2 000 mikrog/l bør ikke dosen for EXJADE filmdrasjerte tabletter overskride 7 mg/kg/dag.

*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.

*Pediatrisk populasjon*

Jernoverskudd etter blodoverføring:

Doseringsanbefalingene til barn i alderen 2 til 17 år med jernoverskudd etter blodoverføring er de samme som for voksne pasienter (se pkt. 4.2). Det anbefales at serumferritin kontrolleres hver måned for å vurdere pasientens respons på behandling og for å minimere risikoen for at det bindes for mye jern (se pkt. 4.4). 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 for EXJADE filmdrasjerte tabletter ikke overskride 7 mg/kg/dag. Hos disse pasientene, er en mer nøyaktig monitorering av LIC og serumferritin essensielt for å unngå at det bindes for mye jern (se pkt. 4.2). I tillegg til månedlige serumferritinmålinger, bør LIC kontrolleres hver tredje måned når serumferritin er ≤ 800 mikrog/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 % av anbefalt behandlingsdose for pasienter med normal leverfunksjon (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 tabletter til doser over 30 mg/kg kan ikke en økt risiko for renale bivirkninger ved filmdrasjerte tabletter 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 hyperammoniemisk encefalopati hos pasienter behandlet med deferasiroks, hovedsakelig 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.

**Tabell 4 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 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) |
| Pediatriske pasienter | > ULN\*\* etter alder  | og/eller | Reduseres < LLN\* (< 90 ml/min) |
| **Etter dosereduksjon, avbryt behandling, dersom** |
| Voksne og pediatriske 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 komorbiditeter, inkludert preeksisterende kroniske levertilstander (inkludert cirrhose og hepatitt C) og multiorgansvikt. At deferasiroks har en rolle som medvirkende eller forverrende faktor kan 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 5 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

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. Ved gastrointestinale sår og blødninger bør EXJADE seponeres, og videre utredning og behandling må startes umiddelbart. 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/mm3 (50x109/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 syndom (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 behandlingsmåneden (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 fundoskopi) 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 og for å unngå at det bindes for mye jern (se pkt. 4.2). Under behandlingsperioder med høy dosering og når serumferritinnivåer er nærme målområdet, anbefales dosereduksjon eller nøyere monitorering av nyre- og leverfunksjon og serumferritinnivåer. Dersom serumferritin vedvarende er lavere enn 500 mikrog/l (ved jernoverskudd pga. blodoverføringer) eller lavere enn 300 mikrog/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 hjertefunksjonen overvåkes hos pasienter med alvorlig jernoverskudd.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

**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

Cmaks av deferasiroks filmdrasjerte tabletter økte (med 29 %) når de ble tatt med et fettrikt måltid. EXJADE filmdrasjerte tabletter 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-enzymer (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 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 Cmax 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 %). Cmax for enkeltdosen ble ikke påvirket, men en økning i Cmax 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 farmkokinetikken (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 (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 6**

|  |
| --- |
| **Sykdommer i blod og lymfatiske organer** |
|  | Ikke kjent: | Pancytopeni1, trombocytopeni1, forverring av anemi1, neutropeni1 |
| **Forstyrrelser i immunsystemet** |
|  | Ikke kjent: | Hypersensitivitetsreaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon og angioødem)1 |
| **Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer** |
|  | Ikke kjent | Metabolsk acidose1 |
| **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: | Døvhet |
| **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 perforasjon1, akutt pankreatitt1 |
| **Sykdommer i lever og galleveier** |
|  | Vanlige: | Økning i transaminaser |
|  | Mindre vanlige: | Hepatitt, cholelithiasis |
|  | Ikke kjent: | Leversvikt1, 2 |
| **Hud- og underhudssykdommer** |
|  | Vanlige: | Utslett, kløe |
|  | Mindre vanlige: | Pigmentforstyrrelser |
|  | Sjeldne: | Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
|  | Ikke kjent: | Stevens-Johnsons syndrom1, hypersensitivitetsvaskulitt1, urtikaria1, erytema multiforme1, alopesi1, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)1 |
| **Sykdommer i nyre og urinveier** |
|  | Svært vanlige: | Økning av kreatinin i blodet |
|  | Vanlige: | Proteinuri |
|  | Mindre vanlige: | Renal tubulær sykdom2 (ervervet Fanconis syndrom), glukosuri |
|  | Ikke kjent: | Akutt nyresvikt1, 2, tubulointerstitiell nefritt1, nefrolithiasis1, renal tubulær nekrose1 |
| **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 hyperammoniemisk 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 (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 2 102 voksne og pediatriske 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=1 142) hos pediatriske 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.

*Pediatrisk 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](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Overdosering**

Tidlige tegn på akutt overdosering er fordøyelsessymptomer, slik som abdominalsmerter, diaré, kvalme og oppkast. Lever- og nyrelidelser har blitt rapportert, inkludert tilfeller av forhøyede leverenzym- og kreatininnivåer som normaliserte seg etter seponering av behandlingen. En feiladministrert enkeltdose på 90 mg/kg medførte Fanconi syndrom, som opphørte etter behandling.

Det finnes ingen spesifikk antidot mot deferasiroks. I tillegg til symptomatisk behandling, kan standardprosedyrer for behandling av overdosering være indisert, dersom medisinsk hensiktsmessig.

**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 treverdig 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 EXJADE formulert som dispergerbare tabletter (referert til nedenfor som «deferasiroks»). Sammenlignet med deferasiroksformuleringen dispergerbare tabletter, er dosen med deferasiroks filmdrasjerte tabletter 30 % lavere enn dosen med deferasiroks dispergerbare tabletter, rundet av til nærmeste hele tablett (se pkt. 5.2).

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 [MDS], 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 mikrog/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 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 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 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 nummerisk 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.

En randomisert, placebokontrollert studie ble gjennomført hos 225 pasienter med MDS (lav‑ eller middels‑1‑risiko) og jernoverskudd etter blodoverføring. Resultatene fra studien antyder at deferasiroks har en positiv effekt på hendelsesfri overlevelse (EFS, et sammensatt endepunkt som inkluderte ikke‑fatale hjerte- eller leverhendelser) og serumferritinnivå. Sikkerhetsprofilen var i overensstemmelse med tidligere studier hos voksne pasienter med MDS.

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 tolerabilitetprofilen 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.

En åpen 1:1 randomisert studie ble utført på 224 pediatriske pasienter i alderen 2 til < 18 år med transfusjonsavhengig anemi og jernoverskudd for å undersøke etterlevelse, sikkerhet og effekt av behandling med deferasiroks granulat sammenlignet med dispergerbare tabletter. Flertallet av pasientene (142, 63,4 %) i studien hadde beta-thalassemia major, 108 (48,2 %) pasienter fikk jernkelatbehandling (IKT) for første gang (median alder 2 år, 92,6 % i alderen 2 til < 10 år) og 116 (51,8 %) ble IKT-forbehandlet (median alder 7,5 år, 71,6 % i alderen 2 til < 10 år) hvorav 68,1 % tidligere hadde fått deferasiroks. I den primære analysen utført på nye IKT‑pasienter, var etterlevelsen henholdsvis 84,26 % og 86,84 % for deferasiroks dispergerbare tabletter og deferasiroks granulat, uten statistisk signifikant forskjell etter 24 ukers behandling. Tilsvarende var det ingen statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittlige endringer fra baseline i serumferritin (SF)-verdier mellom de to behandlingsarmene (-171,52 μg/l [95 % KI: -517,40, 174,36] for dispergerbare tabletter [DT] og 4,84 μg/l [95 % KI: -333,58, 343,27] for granulatet, forskjell mellom gjennomsnittene [granulat – DT] 176,36 μg/l [95 % KI: -129,00, 481,72], tosidig p-verdi = 0,25). Studien konkluderte med at det ikke var forskjell i etterlevelse, og effekt mellom behandlingsarmene deferasiroks granulat og deferasiroks dispergerbare tabletter på forskjellige tidspunkter (24 og 48 uker). Sikkerhetsprofilen var generelt sammenlignbar mellom granulat 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 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 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 mikrog/l hos pasienter behandlet med deferasiroks dispergerbare tabletter (startdose 10 mg/kg/dag) og økt med 115 mikrog/l hos pasienter behandlet med placebo (p < 0,001).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

EXJADE filmdrasjerte tabletter 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 tabletter (styrke på 500 mg) med hensyn til gjennomsnittsarealet under plasmakonsentrasjonskurven som funksjon av tid (AUC). Cmaks 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 (tmax) 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 tabletter var 36 % større enn med dispergerbare tabletter.

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 tabletter med samtidig inntak av enten et måltid med lite fett (fettinnhold < 10 % av kaloriene) eller et fettrikt måltid (fettinnhold > 50 % av kaloriene). Studien indikerte at AUC og Cmaks ble noe redusert etter måltidet med lite fett (med henholdsvis 11 % og 16 %) og økte etter et fettrikt måltid (med henholdsvis 18 % og 29 %). Økningene i Cmaks på grunn av endret formulering og på grunn av effekten av et fettrikt 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 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 (t1/2) er i området 8 til 16 timer. Transportørene MRP2 og MXR (BCRP) er involvert i ekskresjon av deferasiroks via galle.

Linearitet/ikke-linearitet

Cmax og AUC0-24h 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 Cmax 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+/- 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 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 tabletter

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg filmdrasjerte tabletter

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) <https://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 granulat i dosepose

EXJADE 180 mg granulat i dosepose

EXJADE 360 mg granulat i dosepose

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

EXJADE 90 mg granulat

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

EXJADE 180 mg granulat

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

EXJADE 360 mg granulat

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

**3. LEGEMIDDELFORM**

Granulat i dosepose (granulat)

Hvitt til nesten hvitt granulat

**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 og ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer krever ulike doseringer. Alle leger som vil foreskrive EXJADE må sørge for at de har mottatt og er kjent med opplæringsmateriellet for leger (veiledning for helsepersonell som også inkluderer en sjekkliste for forskrivere).

*Jernoverskudd etter blodoverføring*

Doser (i mg/kg kroppsvekt) må beregnes og avrundes til nærmeste hele dosepose.

For å minimere risikoen for at det bindes for mye jern, bør forsiktighet utvises under chelaterende behandling (se pkt. 4.4).

Det er nødvendig med en 30 % lavere dose av EXJADE granulat sammenlignet med anbefalt dose av EXJADE dispergerbare tabletter på grunn av ulike farmakokinetiske profiler (se pkt. 5.1).

*Startdose*

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 > 1 000 mikrog/l) (se tabell 1).

**Tabell 1 Anbefalte startdoser ved jernoverskudd etter blodoverføring**

|  |
| --- |
| **Anbefalt startdose** |
| **Serumferritin** |  | **Pasientpopulasjon** | **Anbefalt startdose** |
| > 1 000 mikrog/l | eller | Pasienter som allerede har mottatt ca. 20 enheter (tilnærmet 100 ml/kg) SAG. | **14 mg/kg/dag** |
| **Alternative start doser** |
| **Pasientpopulasjon** | **Alternativ start dose** |
| Pasienter som ikke trenger reduksjon av jernnivåer i kroppen og som også får < 7 ml/kg/måned SAG (ca. < 2 enheter/måned for en voksen). Pasientens respons må overvåkes og doseøkning bør vurderes dersom tilstrekkelig effekt ikke oppnås. | 7 mg/kg/dag |
| Pasienter som trenger reduksjon av forhøyet jernnivå i kroppen og som også får > 14 ml/kg/måned SAG (ca. > 4 enheter/måned for en voksen). | 21 mg/kg/dag |
| Pasienter med god respons på deferoksamin. | En tredjedel av deferoksamindosen\* |
| \*En startdose som er én tredjedel 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 < 14 mg/kg, 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 med EXJADE granulat, basert på utviklingen i serumferritin, om nødvendig justeres hver 3. til 6. måned (se tabell 2). Dosejusteringer kan gjøres i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag og skal tilpasses den individuelle pasientens respons og terapeutiske mål (vedlikehold eller reduksjon av jernlagre).

**Tabell 2 Anbefalte dosejusteringer ved jernoverskudd etter blodoverføring**

|  |  |
| --- | --- |
| **Serumferritin (månedlig monitorering)** | **Anbefalte dosejusteringer** |
| Vedvarende > 2 500 mikrog/l og viser ikke synkende trend over tid | Øk dosen hver 3. til 6. måned i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag.**Den maksimale tillatte dosen er 28 mg/kg/dag.**Hvis kontroll av hemosiderose er svært dårlig ved doser opp til 21 mg/kg/dag, er det mulig at en ytterligere økning (til maksimalt 28 mg/kg/dag) ikke gir tilfredsstillende kontroll, og andre behandlingsalternativ bør vurderes.Dersom tilfredsstillende kontroll ikke oppnås ved doser over 21 mg/kg/dag bør ikke behandling med denne dosen fortsette og andre behandlingsalternativ bør vurderes når det er mulig. |
| > 1 000 mikrog/l men vedvarende ≤ 2 500 mikrog/l med en synkende trend over tid | Reduser dosen hver 3. til 6. måned i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag hos pasienter behandlet med doser > 21 mg/kg/dag, inntil målet på 500 til 1 000 mikrog/l er nådd. |
| 500 til 1 000 mikrog/l (målområdet) | Reduser dosen i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag hver 3. til 6. måned for å opprettholde serumferritinnivået innenfor målområdet og for å minimere risikoen for at det bindes for mye jern. |
| Konsekvent < 500 mikrog/l | Vurder avbrudd av behandling (se pkt. 4.4). |

Det er foreløpig begrenset mengde langtidsdata på sikkerhet og effekt fra kliniske studier utført med EXJADE dispergerbare tabletter med doser over 30 mg/kg (tilsvarende 21 mg/kg når det gis som granulat) (264 pasienter ble fulgt i gjennomsnitt ett år etter doseøkning). Doser over 28 mg/kg/dag anbefales ikke, da det kun er begrenset erfaring med doser over dette nivået (se pkt. 5.1).

*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 mikrog/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 (se pkt. 4.4).

Det er nødvendig med en 30 % lavere dose av EXJADE granulat sammenlignet med anbefalt dose av EXJADE dispergerbare tabletter på gunn av ulike farmakokinetiske profiler (se pkt. 5.1).

*Startdose*

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

*Dosejustering*

Det anbefales at serumferritin kontrolleres hver måned for å vurdere pasientens respons på behandling og for å minimere risikoen for at det bindes for mye jern (se pkt. 4.4). Anbefalte dosejusteringer ved ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer er angitt i tabell 3.

**Tabell 3 Anbefalte dosejusteringer for ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Serumferritin (månedlig monitorering)** |  | **Jern-konsentrasjon i lever (LIC)\*** | **Anbefalte dosejusteringer** |
| Konsekvent > 2 000 mikrog/l og viser ikke en synkende trend over tid  | eller | ≥ 7 mg Fe/g dw | Øk dosen hver 3. til 6. måned i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag dersom pasienten tåler legemidlet godt.**Den maksimale tillatte dosen er 14 mg/kg/dag for voksne pasienter og 7 mg/kg/dag for pediatriske pasienter.**Doser over 14 mg/kg/dag er ikke anbefalt da det ikke er erfaring med doser over dette nivået hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer. |
| ≤ 2 000 mikrog/l | eller | < 7 mg Fe/g dw | Reduser dosen hver 3. til 6. måned i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag ned til en dose på 7 mg/kg/dag (eller mindre) hos pasienter behandlet med doser > 7 mg/kg/dag. |
| < 300 mikrog/l | eller | < 3 mg Fe/g dw | Behandlingen skal avsluttes når et tilfredsstillende jernnivå er oppnådd. |
| Det finnes ingen tilgjenglige 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. |
| \*LIC er den anbefalte metoden for å bestemme jernoverskudd. |

Hos både pediatriske og voksne pasienter uten kontrollert LIC og serumferritin ≤ 2 000 mikrog/l bør ikke dosen for EXJADE granulat overskride 7 mg/kg/dag.

*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.

*Pediatrisk populasjon*

Jernoverskudd etter blodoverføring:

Doseringsanbefalingene til barn i alderen 2 til 17 år med jernoverskudd etter blodoverføring er de samme som for voksne pasienter (se pkt. 4.2). Det anbefales at serumferritin kontrolleres hver måned for å vurdere pasientens respons på behandling og for å minimere risikoen for at det bindes for mye jern (se pkt. 4.4). 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 for EXJADE granulat ikke overskride 7 mg/kg/dag. Hos disse pasientene, er en mer nøyaktig monitorering av LIC og serumferritin essensielt for å unngå at det bindes for mye jern (se pkt. 4.4). I tillegg til månedlige serumferritinmålinger, bør LIC kontrolleres hver tredje måned når serumferritin er ≤ 800 mikrog/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 % av anbefalt behandlingsdose for pasienter med normal leverfunksjon (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 tabletter 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 hyperammoniemisk encefalopati hos pasienter behandlet med deferasiroks, hovedsakelig 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.

**Tabell 4 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 7 mg/kg/dag** (granulatformulering),*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) |
| Pediatriske pasienter | > ULN\*\* etter alder  | og/eller | Reduseres < LLN\* (< 90 ml/min) |
| **Etter dosereduksjon, avbryt behandling, dersom** |
| Voksne og pediatriske 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 komorbiditeter, inkludert preeksisterende levertilstander (inkludert cirrhose og hepatitt C) og multiorgansvikt. At deferasiroks har en rolle som medvirkende eller forverrende faktor kan 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 5 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

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. Ved gastrointestinale sår eller blødninger bør EXJADE seponeres, og videre utredning og behandling skal startes umiddelbart. 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/mm3 (50x109/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 syndom (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 behandlingsmåneden (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 fundoskopi) 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 og for å unngå at det bindes for mye jern (se pkt. 4.2). Under behandlingsperioder med høy dosering og når serumferritinnivåer er nærme målområdet, anbefales dosereduksjon eller nøyere monitorering av nyre- og leverfunksjon og serumferritinnivåer. Dersom serumferritin vedvarende er lavere enn 500 mikrog/l (ved jernoverskudd pga. blodoverføringer) eller lavere enn 300 mikrog/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 hjertefunksjonen overvåkes hos pasienter med alvorlig jernoverskudd.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dosepose, og er så godt som “natriumfritt”.

**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 fettrikt måltid på farmakokinetikken til deferasiroks (økning i grad av absorpsjon AUC med 18-19 %, ingen endring i Cmax), 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-enzymer (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 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 Cmax 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 %). Cmax for enkeltdosen ble ikke påvirket, men en økning i Cmax 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 farmkokinetikken (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 (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 6**

|  |
| --- |
| **Sykdommer i blod og lymfatiske organer** |
|  | Ikke kjent: | Pancytopeni1, trombocytopeni1, forverring av anemi1, neutropeni1 |
| **Forstyrrelser i immunsystemet** |
|  | Ikke kjent: | Hypersensitivitetsreaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon og angioødem)1 |
| **Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer** |
|  | Ikke kjent | Metabolsk acidose1 |
| **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: | Døvhet |
| **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 perforasjon1, akutt pankreatitt1 |
| **Sykdommer i lever og galleveier** |
|  | Vanlige: | Økning i transaminaser |
|  | Mindre vanlige: | Hepatitt, cholelithiasis |
|  | Ikke kjent: | Leversvikt1, 2 |
| **Hud- og underhudssykdommer** |
|  | Vanlige: | Utslett, kløe |
|  | Mindre vanlige: | Pigmentforstyrrelser |
|  | Sjeldne: | Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
|  | Ikke kjent: | Stevens-Johnsons syndrom1, hypersensitivitetsvaskulitt1, urtikaria1, erytema multiforme1, alopesi1, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)1 |
| **Sykdommer i nyre og urinveier** |
|  | Svært vanlige: | Økning av kreatinin i blodet |
|  | Vanlige: | Proteinuri |
|  | Mindre vanlige: | Renal tubulær sykdom2 (ervervet Fanconis syndrom), glukosuri |
|  | Ikke kjent: | Akutt nyresvikt1, 2, tubulointerstitiell nefritt1, nefrolithiasis1, renal tubulær nekrose1 |
| **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 hyperammoniemisk 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 (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 2 102 voksne og pediatriske 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=1 142) hos pediatriske 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.

*Pediatrisk 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](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Overdosering**

Tidlige tegn på akutt overdosering er fordøyelsessymptomer, slik som abdominalsmerter, diaré, kvalme og oppkast. Lever- og nyrelidelser har blitt rapportert, inkludert tilfeller av forhøyede leverenzym- og kreatininnivåer som normaliserte seg etter seponering av behandlingen. En feiladministrert enkeltdose på 90 mg/kg medførte Fanconi syndrom, som opphørte etter behandling.

Det finnes ingen spesifikk antidot mot deferasiroks. I tillegg til symptomatisk behandling, kan standardprosedyrer for behandling av overdosering være indisert, dersom medisinsk hensiktsmessig.

**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 treverdig 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 EXJADE formulert som dispergerbare tabletter (referert til nedenfor som «deferasiroks»). Sammenlignet med deferasiroksformuleringen dispergerbare tabletter, er dosen med deferasiroks granulat 34 % lavere enn dosen med deferasiroks dispergerbare tabletter, rundet av til nærmeste hele tablett (se pkt. 5.2).

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 [MDS], 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 mikrog/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 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 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 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 nummerisk 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.

En randomisert, placebokontrollert studie ble gjennomført hos 225 pasienter med MDS (lav‑ eller middels‑1‑risiko) og jernoverskudd etter blodoverføring. Resultatene fra studien antyder at deferasiroks har en positiv effekt på hendelsesfri overlevelse (EFS, et sammensatt endepunkt som inkluderte ikke‑fatale hjerte- eller leverhendelser) og serumferritinnivå. Sikkerhetsprofilen var i overensstemmelse med tidligere studier hos voksne pasienter med MDS.

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 tolerabilitetprofilen 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.

En åpen 1:1 randomisert studie ble utført på 224 pediatriske pasienter i alderen 2 til < 18 år med transfusjonsavhengig anemi og jernoverskudd for å undersøke etterlevelse, sikkerhet og effekt av behandling med deferasiroks granulat sammenlignet med dispergerbare tabletter. Flertallet av pasientene (142, 63,4 %) i studien hadde beta-thalassemia major, 108 (48,2 %) pasienter fikk jernkelatbehandling (IKT) for første gang (median alder 2 år, 92,6 % i alderen 2 til < 10 år) og 116 (51,8 %) ble IKT-forbehandlet (median alder 7,5 år, 71,6 % i alderen 2 til < 10 år) hvorav 68,1 % tidligere hadde fått deferasiroks. I den primære analysen utført på nye IKT pasienter, var etterlevelsen henholdsvis 84,26 % og 86,84 % for deferasiroks dispergerbare tabletter og deferasiroks granulat, uten statistisk signifikant forskjell etter 24 ukers behandling. Tilsvarende var det ingen statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittlige endringer fra baseline i serumferritin (SF)-verdier mellom de to behandlingsarmene (-171,52 μg/l [95 % KI: -517,40, 174,36] for dispergerbare tabletter [DT] og 4,84 μg/l [95 % KI: -333,58, 343,27] for granulatet, forskjell mellom gjennomsnittene [granulat – DT] 176,36 μg/l [95 % KI: -129,00, 481,72], tosidig p-verdi = 0,25). Studien konkluderte med at det ikke var forskjell i etterlevelse, og effekt mellom behandlingsarmene deferasiroks granulat og deferasiroks dispergerbare tabletter på forskjellige tidspunkter (24 og 48 uker). Sikkerhetsprofilen var generelt sammenlignbar mellom granulat 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 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 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 mikrog/l hos pasienter behandlet med deferasiroks dispergerbare tabletter (startdose 10 mg/kg/dag) og økt med 115 mikrog/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 tabletter (styrke på 500 mg) med hensyn til gjennomsnittsarealet under plasmakonsentrasjonskurven som funksjon av tid (AUC). Cmaks 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 (tmax) 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 tabletter.

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 fettrikt måltid (fettinnhold > 50 % av kaloriene). Studien indikerte at AUC og Cmaks ble svakt redusert etter måltidet med lite fett (med henholdsvis 10 % og 11 %). Etter et fettrikt 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 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 (t1/2) er i området 8 til 16 timer. Transportørene MRP2 og MXR (BCRP) er involvert i ekskresjon av deferasiroks via galle.

Linearitet/ikke-linearitet

Cmax og AUC0-24h 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 Cmax 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+/- 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 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) <https://www.ema.europa.eu>

**VEDLEGG II**

**A. TILVIRKERE 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. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

EXJADE 90 mg, 180 mg and 360 mg filmdrasjerte tabletter

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Tyskland

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.

Str. Livezeni nr. 7A

540472 Targu Mures

Romania

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Tyskland

EXJADE 90 mg, 180 mg and 360 mg granulat i dosepose

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Tyskland

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

**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-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) 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 legemiddelovervåkning 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 (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
* **Andre risikominimeringsaktiviteter**

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, distribusjonform 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 EXJADE filmdrasjerte tabletter/granulat og generiske versjoner av deferasiroks dispergerbare tabletter.

Risikoen for feilmedisinering skyldes bytte mellom EXJADE filmdrasjerte tabletter/granulat og generiske deferasiroks dispergerbare tablettformuleringer som er tilgjengelig på markedet av forskjellige innehavere av markedsføringstillatelse og avhenigig av sameksistensen mellom disse formuleringene på et nasjonalt nivå. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skalsikre at i hvert medlemsland hvor EXJADE markedsføres skal helsepersonell og pasienter som forventes å forskrive, utlevere og bruke EXJADE motta følgende opplæringspakke for tilgjengelige formuleringer (f.eks. EXJADE filmdrasjerte tabletter og EXJADE granulat) for alle indikasjoner:

* Opplæringsmateriell for leger
* Informasjonspakke til pasienter

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen må bruke ulik yttereske, blister og tabletter for formuleringene (filmdrasjerte tabletter og granulat).

Opplæringsmateriellet til legen bør inneholde:

* Preparatomtalen
* Veiledning til helsepersonell (som også inneholder en sjekkliste for forskriver)

**Veiledningen til helsepersonell** skal inneholde følgende nøkkelelementer avhengig av sameksistensen mellom disse formuleringene på et nasjonalt nivå:

* Beskrivelse av tilgjengelige formuleringer av deferasiroks (EXJADE filmdrasjerte tabletter og granulat) i EU
	+ Forskjellige doseringsregimer
	+ Forskjellige vilkår for administrering
* Dosekonverteringstabell over EXJADE filmdrasjerte tabletter/granulat og EXJADE dispergerbare tabletter som referanse ved bytte mellom EXJADE filmdrasjerte tabletter/granulat og generiske versjoner av deferasiroks dispergerbare tabletter
* 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 7 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 leverenzymer 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, leverenzymer, ferritin, slik som:

|  |  |
| --- | --- |
| Før initering 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

* En advarsel om risikoen for at det bindes for mye jern og om behovet for nøye monitorering av serumferritinnivåer og nyre- og leverfunksjon.
* Retningslinjene for dosejusteringer og behandlingsavbrudd når målkonsentrasjoner for serumferritin +/- jern i lever er nådd.
* Anbefalinger for behandling av ikke-transfusjonsavhengig talassemi (NTDT) syndromer:
	+ Informasjon om at kun én behandling foreslås for NTDT pasienter
	+ En advarsel om nødvendigheten av tettere overvåking av jernkonsentrasjoner i lever og serumferritin hos den pediatriske populasjonen.
	+ En advarsel om de, for tiden ukjente, sikkerhetsmessige konsekvensene ved langtidsbehandling hos den pediatriske populasjonen.

**Informasjonspakken til pasienter** bør inneholde:

* Pakningsvedlegg
* Veiledning til pasienten

Veiledningen til pasientenbør inneholde følgende nøkkelinformasjon:

* + Informasjon om behovet for regelmessig monitorering, samt når dette skal gjennomføres, av serumkreatinin, kreatininclearance, proteinuria, leverenzymer, ferritin
	+ Informasjon om at nyrebiopsi kan bli vurdert dersom det oppstår signifikante renale avvik
	+ Tilgjengeligheten av flere orale formuleringer (f.eks. filmdrasjerte tabletter, granulat og generiske versjoner av deferasiroks dispergerbare tabletter) og de viktigste forskjellene knyttet til disse formuleringene (dvs. ulikt doseringsregime, ulike forhold ved administrering, spesielt med mat)
1. **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 pediatriske ikke-transfusjonsavhengig talassami-pasienter i alderen over 10 år hvor deferoksamin er kontraindisert eller utilstrekkelig, utført etter en protokoll som er i enighet med CHMP. Den kliniske studierapporten skal sendes inn innen | Juli 2025 |

**VEDLEGG III**

**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

**A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ 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 -VEI(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 KLASSIFIKASJON 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 YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE AV MULTIPAKNING (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 -VEI(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 KLASSIFIKASJON 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 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 -VEI(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 KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Exjade 90 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

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

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**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 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 -VEI(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 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 YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE AV MULTIPAKNING (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 -VEI(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 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 -VEI(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**

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

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**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 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 -VEI(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 UTLEVERING**

**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 YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE AV MULTIPAKNING (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 -VEI(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 KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**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 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 -VEI(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 KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Exjade 360 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

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

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**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 YTRE EMBALLASJE**

**ESKE FOR ENKELTPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Exjade 90 mg granulat i dosepose

deferasirox

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver dosepose inneholder 90 mg deferasirox.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Granulat i dosepose

30 doseposer

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(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 KLASSIFIKASJON 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

**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 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 -VEI(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/1/06/356/021 30 doseposer

**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

**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 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 -VEI(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 KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**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 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.**

1. Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
2. Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
3. 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.
4. 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 skilles 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 overflødige 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 overflødige 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 deferoksaminbehandling 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 deferoksaminbehandling 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). **Informer legen før du tar EXJADE** dersom dette gjelder deg. Be legen om råd hvis du tror du kan være allergisk.

1. hvis du har en moderat eller alvorlig nyresykdom.
2. hvis du for tiden bruker andre jernbindende legemidler.

**EXJADE er ikke anbefalt:**

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

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker EXJADE:

1. dersom du har problemer med nyre eller lever.
2. dersom du har hjerteproblemer på grunn av jernoverskudd.
3. dersom du opplever en markant nedgang i urinproduksjonen din (tegn på nyreproblem).
4. 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”).
5. 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”).
6. 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).
7. 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 ˮMulige bivirkningerˮ).
8. dersom du kaster opp blod og/eller har mørk avføring.
9. dersom du ofte har magesmerter, særlig etter at du har spist eller tatt EXJADE.
10. dersom du ofte har halsbrann.
11. dersom du har et lavt antall blodplater eller hvite blodceller i blodprøvene dine.
12. dersom du har tåkesyn.
13. dersom du har diaré eller oppkast.

Dersom du opplever noe av dette, informer legen 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 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 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**

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

1. andre jernbindende legemidler, som ikke må tas sammen med EXJADE,
2. syrenøytraliserende legemidler til behandling av halsbrann som inneholder aluminium. Disse bør ikke tas samme tid på dagen som EXJADE,
3. 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)),
4. simvastatin (brukes for å senke kolesterolet),
5. enkelte smertestillende legemidler eller betennelsesdempende legemidler (f.eks. acetylsalisylsyre, ibuprofen, kortikosteroider),
6. orale bisfosfonater (brukes for å behandle benskjørhet (osteoporose)),
7. blodfortynnende legemidler (brukes for å forhindre eller behandle blodpropp),
8. hormonelle prevensjonsmidler (p-piller),
9. bepridil, ergotamin (brukes mot hjerteproblemer og migrene),
10. repaglinid (brukes for å behandle diabetes),
11. rifampicin (brukes for å behandle tuberkulose),
12. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin (brukes for å behandle epilepsi),
13. ritonavir (brukt i behandling av HIV-infeksjon),
14. paklitaksel (brukt i kreftbehandling),
15. teofyllin (brukes for å behandle lungesykdommer som astma),
16. klozapin (brukt i behandling av psykiske lidelser som schizofreni),
17. tizanidin (brukt som muskelavslappende),
18. kolestyramin (brukt for å senke kolesterolnivået i blodet),
19. busulfan (brukes som behandling før transplantasjon for å ødelegge den opprinnelige benmargen før transplantasjon),
20. midazolam (brukes for å behandle angst og/eller søvnproblemer).

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**

Snakk 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 et hormonelt prevensjonsmiddel for å unngå graviditet, bør du i tillegg eller istedenfor bruke en annen type prevensjonsmiddel (f.eks. kondom), fordi EXJADE kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler.

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 natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

**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 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 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 blodøverføringer er 14 mg/kg kroppsvekt/dag. Legen 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 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.

I noen land kan deferasiroks også være tilgjengelig som dispergerbare tabletter laget av andre produsenter. Dersom du bytter fra slike dispergerbare tabletter til EXJADE filmdrasjerte tabletter, vil dosen din endres. Legen vil beregne dosen du trenger og fortelle deg hvor mange filmdrasjerte tabletter som skal tas hver dag.

**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 ber deg om det.** Dette er en langtidsbehandling som kan pågå i måneder eller år. Legen 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 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 legen pakningen med tabletter. Umiddelbar medisinsk behandling kan være nødvendig. Du kan oppleve bivirkninger som magesmerter, diaré, kvalme og oppkast, og nyre- eller leverproblemer som kan være alvorlige.

**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 skal ikke ta dobbel 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 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 1 000 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 lege umiddelbart.**

**Noen bivirkninger kan bli alvorlige.**

*Disse bivirkningene er mindre vanlige.*

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

**informer lege 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)

Informer legen 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

Informer legen 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. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). 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 er den siste dagen i den angitte 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 innholdsstoffer 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

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.

Str. Livezeni nr. 7A

540472 Targu Mures

Romania

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Novartis Pharma N.V.Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**SIA Novartis Baltics Lietuvos filialasTel: +370 5 269 16 50 |
| **България**Novartis Bulgaria EOODТел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**Novartis Pharma N.VTél/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/STlf.: +45 39 16 84 00 | **Malta**Novartis Pharma Services Inc.Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**Novartis Pharma GmbHTel: +49 911 273 0 | **Nederland**Novartis Pharma B.V.Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**SIA Novartis Baltics Eesti filiaalTel: +372 66 30 810 | **Norge**Novartis Norge ASTlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**Novartis (Hellas) A.E.B.E.Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**Novartis Pharma GmbHTel: +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 | **Portugal**Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**Novartis Hrvatska d.o.o.Tel. +385 1 6274 220 | **România**Novartis Pharma Services Romania SRLTel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**Novartis Ireland LimitedTel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**Novartis Pharma Services Inc.Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**Vistor hf.Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**Novartis Slovakia s.r.o.Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**Novartis Farma S.p.A.Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**Novartis Finland OyPuh/Tel: +358 (0)10 6133 200 |
| **Κύπρος**Novartis Pharma Services Inc.Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**Novartis Sverige ABTel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**SIA Novartis BalticsTel: +371 67 887 070 |  |

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

**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.**

1. Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
2. Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
3. 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.
4. 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 skilles 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 overflødige 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 overflødige 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 deferoksaminbehandling 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 deferoksaminbehandling 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). **Informer legen før du tar EXJADE** dersom dette gjelder deg. Be legen om råd hvis du tror du kan være allergisk.

1. hvis du har en moderat eller alvorlig nyresykdom.
2. hvis du for tiden bruker andre jernbindende legemidler.

**EXJADE er ikke anbefalt:**

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

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker EXJADE:

1. dersom du har problemer med nyre eller lever.
2. dersom du har hjerteproblemer på grunn av jernoverskudd.
3. dersom du opplever en markant nedgang i urinproduksjonen din (tegn på nyreproblem).
4. 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”).
5. 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”).
6. 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).
7. 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 ˮMulige bivirkningerˮ).
8. dersom du kaster opp blod og/eller har mørk avføring.
9. dersom du ofte har magesmerter, særlig etter at du har spist eller tatt EXJADE.
10. dersom du ofte har halsbrann.
11. dersom du har et lavt antall blodplater eller hvite blodceller i blodprøvene dine.
12. dersom du har tåkesyn.
13. dersom du har diaré eller oppkast.

Dersom du opplever noe av dette, informer legen 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 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 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**

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

1. andre jernbindende legemidler, som ikke må tas sammen med EXJADE,
2. syrenøytraliserende legemidler til behandling av halsbrann som inneholder aluminium. Disse bør ikke tas samme tid på dagen som EXJADE,
3. 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)),
4. simvastatin (brukes for å senke kolesterolet),
5. enkelte smertestillende legemidler eller betennelsesdempende legemidler (f.eks. acetylsalisylsyre, ibuprofen, kortikosteroider),
6. orale bisfosfonater (brukes for å behandle benskjørhet (osteoporose)),
7. blodfortynnende legemidler (brukes for å forhindre eller behandle blodpropp),
8. hormonelle prevensjonsmidler (p-piller),
9. bepridil, ergotamin (brukes mot hjerteproblemer og migrene),
10. repaglinid (brukes for å behandle diabetes),
11. rifampicin (brukes for å behandle tuberkulose),
12. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin (brukes for å behandle epilepsi),
13. ritonavir (brukt i behandling av HIV-infeksjon),
14. paklitaksel (brukt i kreftbehandling),
15. teofyllin (brukes for å behandle lungesykdommer som astma),
16. klozapin (brukt i behandling av psykiske lidelser som schizofreni),
17. tizanidin (brukt som muskelavslappende),
18. kolestyramin (brukt for å senke kolesterolnivået i blodet),
19. busulfan (brukes som behandling før transplantasjon for å ødelegge den opprinnelige benmargen før transplantasjon),
20. midazolam (brukes for å behandle angst og/eller søvnproblemer).

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**

Snakk 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 et hormonelt prevensjonsmiddel for å unngå graviditet, bør du i tillegg eller istedenfor bruke en annen type prevensjonsmiddel (f.eks. kondom), fordi EXJADE kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler.

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 natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dosepose, og er så godt som “natriumfritt”.

**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 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 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 blodøverføringer er 14 mg/kg kroppsvekt/dag. Legen 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 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.

I noen land kan deferasiroks også være tilgjengelig som dispergerbare tabletter laget av andre produsenter. Dersom du bytter fra slike dispergerbare tabletter til EXJADE granulat, vil dosen din endres. Legen vil beregne dosen du trenger og fortelle deg hvor mange granulater som skal tas hver dag.

**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 ber deg om det.** Dette er en langtidsbehandling som kan pågå i måneder eller år. Legen 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 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 granulatene dine ved et uhell. Vis legen pakningen med granulat. Umiddelbar medisinsk behandling kan være nødvendig. Du kan oppleve bivirkninger som magesmerter, diaré, kvalme og oppkast, og nyre- eller leverproblemer som kan være alvorlige.

**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 skal ikke ta dobbel dose neste dag som erstatning for glemt granulat.

**Dersom du avbryter behandlingen med EXJADE**

Du må ikke avbryte behandlingen med EXJADE med mindre legen 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 1 000 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 lege umiddelbart.**

**Noen bivirkninger kan bli alvorlige.**

*Disse bivirkningene er mindre vanlige.*

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

**informer lege 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)

Informer legen 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

Informer legen 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. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). 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 er den siste dagen i den angitte 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 granulat inneholder 90 mg deferasiroks.
* Hver dosepose av EXJADE 180 mg granulat inneholder 180 mg deferasiroks.
* Hver dosepose av EXJADE 360 mg granulat inneholder 360 mg deferasiroks.

Andre innholdsstoffer 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 Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Tyskland

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Novartis Pharma N.V.Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**SIA Novartis Baltics Lietuvos filialasTel: +370 5 269 16 50 |
| **България**Novartis Bulgaria EOODТел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**Novartis Pharma N.VTél/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/STlf.: +45 39 16 84 00 | **Malta**Novartis Pharma Services Inc.Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**Novartis Pharma GmbHTel: +49 911 273 0 | **Nederland**Novartis Pharma B.V.Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**SIA Novartis Baltics Eesti filiaalTel: +372 66 30 810 | **Norge**Novartis Norge ASTlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**Novartis (Hellas) A.E.B.E.Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**Novartis Pharma GmbHTel: +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 | **Portugal**Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**Novartis Hrvatska d.o.o.Tel. +385 1 6274 220 | **România**Novartis Pharma Services Romania SRLTel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**Novartis Ireland LimitedTel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**Novartis Pharma Services Inc.Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**Vistor hf.Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**Novartis Slovakia s.r.o.Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**Novartis Farma S.p.A.Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**Novartis Finland OyPuh/Tel: +358 (0)10 6133 200 |
| **Κύπρος**Novartis Pharma Services Inc.Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**Novartis Sverige ABTel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**SIA Novartis BalticsTel: +371 67 887 070 |  |

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).