

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

EXJADE 90 mg filmdragerade tabletter  
EXJADE 180 mg filmdragerade tabletter  
EXJADE 360 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### EXJADE 90 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 90 mg deferasirox.

### EXJADE 180 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 180 mg deferasirox.

### EXJADE 360 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 360 mg deferasirox.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

### EXJADE 90 mg filmdragerad tablett

Ljusblå, oval, bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter och märkt (NVR på ena sidan och 90 på den andra). Tablettens ungefärliga dimensioner 10,7 mm x 4,2 mm.

### EXJADE 180 mg filmdragerad tablett

Mellanblå, oval, bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter och märkt (NVR på ena sidan och 180 på den andra). Tablettens ungefärliga dimensioner 14 mm x 5,5 mm.

### EXJADE 360 mg filmdragerad tablett

Mörkblå, oval, bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter och märkt (NVR på ena sidan och 360 på den andra). Tablettens ungefärliga dimensioner 17 mm x 6,7 mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

EXJADE är indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat  $\geq 7$  ml/kg/månad) till patienter med betatalassemi major från 6 års ålder och äldre.

EXJADE är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring när deferoxaminbehandling är kontraindicerad eller otillräcklig hos följande patientgrupper:

- pediatrika patienter med betatalassemi major med ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat  $\geq 7$  ml/kg/månad) i åldern 2-5 år,
- vuxna och pediatrika patienter med betatalassemi major med ökad järninlagring orsakad av blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat  $< 7$  ml/kg/månad) från 2 års ålder och äldre,
- vuxna och pediatrika patienter med övriga former av anemier från 2 års ålder och äldre.

EXJADE är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring som kräver kelatbehandling när behandling med deferoxamin är kontraindicerad eller otillräcklig hos patienter med icke transfusionsberoende talassemi från 10 års ålder och äldre.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med EXJADE bör sättas in och handhas av läkare med erfarenhet av behandling av kroniskt ökad järninlagring.

#### Dosering

#### Transfusionsberoende järninlagring

Det rekommenderas att behandlingen sätts in efter transfusion av ungefär 20 enheter (omkring 100 ml/kg) erytrocytkoncentrat (PRBC) eller då det finns evidens från kliniska kontroller att kroniskt ökad järninlagring föreligger (t.ex. serumferritin  $> 1\ 000$   $\mu\text{g/l}$ ). Doseringen (uttryckt i mg/kg) skall beräknas och avrundas till närmaste hela tablettstorlek.

Målen för behandling med järnkelatkomplexbildare är att avlägsna den mängd järn som tillförs genom transfusioner samt att vid behov minska den redan befintliga järnbelastningen.

Försiktighet ska vidtas under behandling med kelatkomplexbildare för att minimera risken för överkelatering hos alla patienter (se avsnitt 4.4).

I EU finns läkemedel som innehåller deferasirox tillgängliga som filmdragerade tabletter och dispergerbara tabletter marknadsförda under olika handelsnamn som generiska alternativ till EXJADE. På grund av olika farmakokinetiska profiler behövs en 30 % lägre dos av EXJADE filmdragerade tabletter jämfört med den rekommenderade dosen för EXJADE dispergerbara tabletter (se avsnitt 5.1).

Tabell 1 Rekommenderade doser för transfusionsberoende järninlagring

	Filmdragerade tabletter	Transfusioner	Serumferritin
<b>Start dos</b>	<b>14 mg/kg/dag</b>	Efter 20 enheter (omkring 100 ml/kg) av PRBC	eller >1 000 µg/l
<b>Alternativa startdoser</b>	21 mg/kg/dag	>14 ml/kg/månad av PRBC (ca >4 enheter/månad för en vuxen)	
	7 mg/kg/dag	<7 ml/kg/månad av PRBC (ca <2 enheter/månad för en vuxen)	
För patienter välinställda på deferoxamin	En tredjedel av deferoxamindosen		
<b>Kontroller</b>			<b>Månatligen</b>
<b>Målintervall</b>			<b>500-1 000 µg/l</b>
<b>Steg för dosjustering</b> (var 3-6:e månad)	<b>Ökning</b> 3,5 - 7 mg/kg/dag Upp till 28 mg/kg/dag		>2 500 µg/l
	<b>Minskning</b> 3,5 - 7 mg/kg/dag Hos patienter som behandlats med doser >21 mg/kg/dag - När målet har uppnåtts		≤2 500 µg/l  500-1 000 µg/l
<b>Maxdos</b>	<b>28 mg/kg/dag</b>		
<b>Överväg avbrott</b>			<b>&lt;500 µg/l</b>

#### Startdos

Den rekommenderade initiala dygnsdosen av EXJADE filmdragerade tabletter är 14 mg/kg kroppsvikt.

En initial dygnsdos på 21 mg/kg av EXJADE filmdragerade tabletter kan övervägas för patienter som kräver reduktion av för höga järnnivåer och som också får erytrocytkoncentrat i en mängd som överstiger 14 ml/kg/månad (omkring 4 enheter/månad eller däröver för en vuxen).

En initial dygnsdos på 7 mg/kg av EXJADE filmdragerade tabletter kan övervägas för patienter som inte kräver reduktion av för höga järnnivåer och som också får erytrocytkoncentrat i en mängd som understiger 7 ml/kg/månad (omkring 2 enheter/månad eller därunder för en vuxen). Patientsvar måste kontrolleras och en dosökning skall övervägas om ej tillräcklig effekt har erhållits (se avsnitt 5.1).

För patienter som redan är välinställda på behandling med deferoxamin kan en startdos av EXJADE filmdragerade tabletter som är numeriskt en tredjedel av deferoxamindosen övervägas (exempelvis kan en patient som får 40 mg/kg/dag av deferoxamin 5 dagar per vecka (eller motsvarande) överföras till en initial dygnsdos på 14 mg/kg/dag av EXJADE filmdragerade tabletter). När detta resulterar i en daglig dos lägre än 14 mg/kg kroppsvikt måste patientsvar kontrolleras och en dosökning skall övervägas om ej tillräcklig effekt har erhållits (se avsnitt 5.1).

### *Dosjustering*

Det rekommenderas att serumferritin kontrolleras varje månad och att dosen av EXJADE filmdragerade tabletter, om så behövs, justeras var 3:e till var 6:e månad med ledning av hur serumferritinvärdet utvecklar sig. Dosjusteringar kan göras i steg om 3,5 till 7 mg/kg och skall skraddarsys utifrån den enskilda patientens svar och behandlingsmål (bibehållande eller minskning av järnbelastningen). Hos patienter som inte är tillräckligt kontrollerade med doser på 21 mg/kg (t ex. serumferritinnivåer persistent över 2 500 µg/l och ej sjunkande med tiden), kan doser upp till 28 mg/kg övervägas. Tillgången på långtids effekt- och säkerhetsdata från kliniska studier med EXJADE dispergerbara tabletter vid doser över 30 mg/kg är begränsad (264 patienter har följts i genomsnitt 1 år efter dosupptrappning). Vid mycket dålig kontroll av hemosideros vid doser upp till 21 mg/kg (filmdragerad tabletdos motsvarande 30 mg/kg dispergerbara tabletter), kommer troligen inte en ytterligare ökning (till maximalt 28 mg/kg) uppnå tillfredsställande kontroll och alternativa behandlingsmöjligheter bör övervägas. Om tillfredsställande kontroll inte uppnås vid doser över 21 mg/kg ska behandling med dessa doser inte fortsätta utan alternativa behandlingsmöjligheter bör om möjligt övervägas. Doser på över 28 mg/kg rekommenderas inte på grund av att det endast finns begränsad erfarenhet av doser som överstiger denna nivå (se avsnitt 5.1).

Hos patienter som behandlats med doser över 21 mg/kg bör dosreduktion i steg om 3,5 till 7 mg/kg övervägas när kontroll uppnåtts (t ex serumferritinnivåer persistent  $\leq 2\ 500$  µg/l och sjunkande med tiden). Hos patienter vilkas serumferritinnivå har nått målet (vanligtvis mellan 500 och 1 000 µg/l), bör stegvis dosminskning med 3,5 eller 7 mg/kg övervägas för att behålla serumferritinnivåer inom målintervallet och för att minska risken för över-kelatering. Om serumferritin genomgående ligger under 500 µg/l skall behandlingsavbrott övervägas (se avsnitt 4.4).

### *Icke transfusionsberoende talassemi*

Kelatbehandling bör endast initieras när det finns bevis för att ökad järninlagring föreligger (lever-järnkonzentration [LIC]  $\geq 5$  mg/Fe/g torrsvikt [dw] eller serumferritin konsekvent  $>800$  µg/l). LIC är den föredragna bestämningsmetoden vid ökad järninlagring och bör användas där den finns tillgänglig. Försiktighet bör iaktas under kelatbehandling för att minimera risken för över-kelatering hos alla patienter (se avsnitt 4.4).

I EU finns läkemedel som innehåller deferasirox tillgängliga som filmdragerade tabletter och dispergerbara tabletter marknadsförda under olika handelsnamn som generiska alternativ till EXJADE. På grund av olika farmakokinetiska profiler behövs en 30 % lägre dos av EXJADE filmdragerade tabletter jämfört med den rekommenderade dosen för EXJADE dispergerbara tabletter (se avsnitt 5.1).

Tabell 2 Rekommenderade doser för icke transfusionsberoende talassemi

	Filmdragerade tabletter	Järn- koncentration i lever (LIC)*	Serumferritin
<b>Startdos</b>	<b>7 mg/kg/dag</b>	$\geq 5$ mg Fe/g dw	eller $>800$ $\mu\text{g/l}$
<b>Övervakning</b>			<b>Månatligen</b>
<b>Steg för dosjustering</b> (var 3-6:e månad)	<b>Ökning</b> 3,5 - 7 mg/kg/dag	$\geq 7$ mg Fe/g dw	eller $>2\ 000$ $\mu\text{g/l}$
	<b>Minskning</b> 3,5 - 7 mg/kg/dag	$< 7$ mg Fe/g dw	eller $\leq 2\ 000$ $\mu\text{g/l}$
<b>Maxdos</b>	<b>14 mg/kg/dag</b> För vuxna		
	<b>7 mg/kg/dag</b> För pediatrika patienter		
	<b>7 mg/kg/dag</b> För både vuxna och pediatrika patienter	ej utvärderat	och $\leq 2\ 000$ $\mu\text{g/l}$
<b>Avbrott</b>		$< 3$ mg Fe/g dw	eller $< 300$ $\mu\text{g/l}$
<b>Åter-behandling</b>			<b>Rekommenderas ej</b>

\*LIC är den föredragna metoden för att bestämma järnöverskott.

#### Startdos

Den rekommenderade initiala dygnsdosen av EXJADE filmdragerade tabletter hos patienter med icke transfusionsberoende talassemi är 7 mg/kg kroppsvikt.

#### Dosjustering

Det rekommenderas att serumferritin kontrolleras varje månad för att utvärdera patientens svar på behandling och för att minimera risken för över- och underdosering (se avsnitt 4.4). Efter var 3:e till 6:e månad av behandling, bör en dosökning i steg om 3,5 till 7 mg/kg övervägas om patientens LIC är  $\geq 7$  mg Fe/g torrsvikt, alternativt om serumferritinvärdet konsekvent är  $>2000$   $\mu\text{g/l}$  och inte visar på en nedåtgående trend samt att patienten tolererar läkemedlet väl. Doser av EXJADE filmdragerade tabletter över 14 mg/kg rekommenderas inte eftersom det inte finns någon erfarenhet av doser över denna nivå hos patienter med icke transfusionsberoende talassemi.

Hos både pediatrika och vuxna patienter där LIC inte bedömdes och serumferritinnivån är  $\leq 2000$   $\mu\text{g/l}$ , bör dosen av EXJADE filmdragerade tabletter inte överstiga 7 mg/kg.

För patienter där dosen ökades till  $>7$  mg/kg, rekommenderas en dosreduktion till 7 mg/kg eller mindre när LIC är  $< 7$  mg Fe/g torrsvikt eller serumferritinnivån är  $\leq 2000$   $\mu\text{g/l}$ .

#### Behandlingsavbrott

Så snart en tillfredsställande järnnivå i kroppen har uppnåtts (LIC  $< 3$  mg Fe/g torrsvikt eller serumferritinvärdet  $< 300$   $\mu\text{g/l}$ ), bör behandlingen stoppas. Det finns ingen data tillgänglig om återbehandling hos patienter som ackumulerat järn efter att ha uppnått en tillfredsställande kroppsjärnnivå och därför kan inte återbehandling rekommenderas.

### Särskilda grupper

#### *Äldre patienter (≥65 år)*

Dosrekommendationerna för äldre patienter är desamma som beskrivits ovan. I kliniska studier var biverkningsfrekvensen högre hos äldre patienter än hos yngre patienter (särskilt diarré), varför de bör kontrolleras noggrant med avseende på biverkningar som kan kräva dosjustering.

#### *Pediatrisk population*

Transfusionsberoende järninlagring:

Dosrekommendationerna för barn 2 till 17 år med ökad järninlagring av transfusion är de samma som för vuxna (se avsnitt 4.2). Det rekommenderas att serumferritin kontrolleras varje månad för att utvärdera patientens svar på behandling och för att minimera risken för överkelatering (se avsnitt 4.4). Viktförändringar hos barn över tid måste beaktas när man beräknar dosen.

För barn med ökad järninlagring av transfusion i åldern mellan 2 och 5 år är exponeringen lägre än för vuxna (se avsnitt 5.2). Denna åldersgrupp kan därför behöva högre doser än vad som krävs för vuxna. Emellertid skall den initiala dosen vara samma som för vuxna, med efterföljande individuell titrering.

Icke transfusionsberoende talassemi:

Hos barn med icke transfusionsberoende talassemi, bör dosen av EXJADE filmdragerade tabletter inte överstiga 7 mg/kg. Hos dessa patienter är tätare kontroller av LIC och serumferritin nödvändigt för att undvika överkelatering (se avsnitt 4.4). Utöver månatliga serumferritinutvärderingar, så bör LIC kontrolleras var tredje månad när serumferritin är ≤800 µg/l.

Barn i åldern nyfödd till 23 månader:

Säkerhet och effekt för EXJADE för barn i åldern nyfödd till 23 månader har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

EXJADE har inte studerats på patienter med nedsatt njurfunktion och är kontraindicerad för patienter med skattat kreatininclearance <60 ml/min (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

EXJADE rekommenderas inte hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B), bör dosen reduceras markant följt av en gradvis ökning upp till en gräns på 50 % av rekommenderad behandlingsdos för patienter med normal leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). EXJADE skall användas med försiktighet till sådana patienter. Leverfunktionen hos alla patienter bör kontrolleras innan behandlingsstart, varannan vecka under den första månaden och därefter varje månad (se avsnitt 4.4).

### Administreringssätt

För oral användning.

De filmdragerade tabletterna ska sväljas hela med lite vatten. För patienter som inte kan svälja hela tabletter, kan de filmdragerade tabletterna krossas och administreras genom att strö hela dosen på mjuk mat, t.ex. yoghurt eller äppelmos (mosat äpple). Dosen bör tas omedelbart och fullständigt, och inte sparas för framtida bruk.

De filmdragerade tabletterna ska tas en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag, och kan tas på fastande mage eller tillsammans med en lätt måltid (se avsnitt 4.5 och 5.2).

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kombination med andra järnkelatkomplexbildare då säkerheten för sådana kombinationer inte har fastställts (se avsnitt 4.5).

Patienter med skattat kreatininclearance <60 ml/min.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Njurfunktion

Deferasirox har enbart studerats hos patienter med serumkreatininvärden vars baslinje ligger inom det ålders- och könsrelaterade normalområdet.

Under kliniska studier höjdes serumkreatinin med >33% vid  $\geq 2$  på varandra tagna tillfällen, ibland över den övre gränsen för normalvärdet hos ca 36 % av patienterna. Detta var dosberoende. Hos ca 2/3 av patienterna där serumkreatinivärdena höjdes återgick dessa till under 33%-nivån utan dosjustering. Den återstående tredjedelen med förhöjda serumkreatininvärden svarade inte alltid vid dossänkning eller vid utsättande av läkemedlet. I vissa fall observerades endast en stabilisering av serumkreatinivärdena efter dossänkning. Fall med akut njursvikt har rapporterats efter att deferasirox börjat marknadsföras (se avsnitt 4.8). I vissa fall efter marknadsföring har försämring av njurfunktionen lett till njursvikt som krävt tillfällig eller bestående dialys.

Orsakerna till ökningen av serumkreatinin har inte klargjorts. Särskild uppmärksamhet skall därför ges för kontroll av serumkreatinin hos patienter som samtidigt får läkemedel som sänker njurfunktionen, samt hos patienter med höga doser deferasirox och/eller långsam transfusion (<7 ml/kg/månad av erytrocytkoncentrat eller <2 enheter/månad för vuxen). Samtidigt som man i kliniska studier inte observerat någon ökning av renala biverkningar efter dosupptrappning av EXJADE dispergerbara tabletter till doser över 30 mg/kg kan en ökad risk för renala biverkningar med filmdragerade tabletter vid doser över 21 mg/kg inte uteslutas.

Det rekommenderas att man bestämmer serumkreatinin i dubbelprov före terapistart. **Serumkreatinin, kreatinin clearance** (beräknad med Cockcroft-Gault eller MDRD formeln hos vuxna och med Schwartz formeln hos barn) och/eller plasmacystatin C-nivåer **skall kontrolleras före behandling, varje vecka den första månaden efter terapistart eller efter ändrad behandling med EXJADE (inklusive byte av formulering) och därefter kontrolleras varje månad.** Patienter med tidigare uppkomna njurbesvär och patienter som får läkemedel som hämmar njurfunktionen har större risk för komplikationer. För att vidhålla adekvat hydrering krävs övervakning av patienter som får diarré och kräkning.

Rapporter om metabolisk acidosis som inträffat under behandling med deferasirox har förekommit efter marknadsföring. Majoriteten av dessa patienter hade nedsatt njurfunktion, renal tubulopati (Fanconi syndrom) eller diarré, eller tillstånd där syra-bas obalans är en känd komplikation. Syra-bas balansen bör övervakas efter kliniskt behov i dessa populationer. Avbrytande av EXJADE-behandlingen bör övervägas hos patienter som utvecklar metabolisk acidosis.

Efter marknadsgodkännandet har fall av allvarliga former av renal tubulopati (såsom Fanconi syndrom) och njursvikt associerat med förändringar i medvetandegrad i samband med hyperammonemisk encefalopati rapporterats hos patienter som behandlats med deferasirox, främst hos barn. Det rekommenderas att ta hyperammonemisk encefalopati i beaktande samt att mäta ammoniaknivåerna hos patienter som utvecklar förändringar i mental status utan uppenbar orsak under behandling med EXJADE.



**Tabell 3** Dosjustering och avbrytande av behandling för kontroll av njuren

	<b>Serumkreatinin</b>		<b>Kreatininclearance</b>
<b>Före behandlingsstart</b>	Två gånger (2x)	och	En gång (1x)
<b>Kontraindicerat</b>			<b>&lt;60 ml/min</b>
<b>Övervakning</b>			
- Första månaden efter behandlingsstart eller dosjustering (inklusive byte av formulering)	Varje vecka	och	Varje vecka
- Därefter	Månatligen	och	Månatligen
<b>Minskning av dygnsdosen med 7 mg/kg/dag</b> (filmdragerad tablett), <i>om följande renala parametrar observeras vid två på varandra följande besök och inte kan tillskrivas andra orsaker</i>			
Vuxna	>33% över genomsnittet före behandling	och	Minskning <LLN* (<90 ml/min)
Barn	>åldersanpassad ULN**	och/eller	Minskning <LLN* (<90 ml/min)
<b>Efter dosreduktion, avbryt behandlingen om</b>			
Vuxna och barn	förblir >33% över genomsnittet före behandling	och/eller	Minskning <LLN* (<90 ml/min)
*LLN: lower limit of the normal range, undre normalvärdesgräns **ULN: upper limit of the normal range, övre normalvärdesgräns			

När behandlingen kan återupptas efter att ha avbrutits beror på de individuella kliniska omständigheterna.

Dosreduktion eller utsättning kan också övervägas om avvikelser i nivåer av markörer för tubulär funktion tillstöter och/eller om kliniskt indicerat:

- Proteinuri (provtagning ska utföras innan behandling och därefter månatligen)
- Glykosuri hos icke-diabetiker och låga nivåer av serumkalium, fosfat, magnesium eller urat, fosfaturi, aminoaciduri (kontrollera efter behov).

Renal tubulopati har främst rapporterats hos barn och ungdomar med betatalassemi som behandlats med EXJADE.

Patienter ska hänvisas till njurspecialist och ytterligare specialistundersökningar (som njurbiopsi) kan övervägas om följande inträffar trots dosreduktion eller utsättning:

- Serumkreatinin kvarstår förhöjt och
- Ihållande avvikelse av någon annan markör för njurfunktion (t.ex. proteinuri, Fanconi syndrom).

## Leverfunktion

Förhöjda leverfunktionsvärden har setts hos patienter behandlade med deferasirox. Leversvikt, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats efter marknadsgodkännandet. Allvarliga former associerade med förändringar i medvetandegrad i samband med hyperammonemisk encefalopati kan förekomma hos patienter som behandlas med deferasirox, i synnerhet hos barn. Det rekommenderas att ta hyperammonemisk encefalopati i beaktande samt att mäta ammoniaknivåerna hos patienter som utvecklar förändringar i mental status utan uppenbar orsak under pågående behandling med Exjade. Det är viktigt att upprätthålla adekvat hydrering hos patienter som förlorat vätska såsom vid diarré eller kräkningar, i synnerhet hos barn med akut sjukdom. De flesta rapporterna om leversvikt gällde patienter med signifikant komorbiditet inklusive redan förekommande kroniska leversjukdomar (inklusive levercirrhos och hepatit C) samt flerorgansvikt. Deferasirox roll som bidragande eller försvärande faktor kan inte uteslutas (se avsnitt 4.8).

Det rekommenderas att serumtransaminaser, bilirubin och alkaliskt fosfatas kontrolleras innan behandling påbörjas, varannan vecka under den första månaden och månatligen därefter. Om det föreligger en ihållande och progressiv ökning av serumtransaminasnivåerna som inte kan tillskrivas andra orsaker skall EXJADE sättas ut. Så snart orsaken till de avvikande leverfunktionsproverna har klarlagts eller efter att de återgått till normala nivåer, kan försiktigt återupptagande av behandlingen med en lägre dos, följd av en successiv dosupptrappning, övervägas.

EXJADE rekommenderas inte för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 5.2).

Tabell 4 Sammanfattning av rekommenderade säkerhetskontroller

<b>Prov</b>	<b>Frekvens</b>
Serumkreatinin	Vid två tillfällen före behandling. Varje vecka under första behandlingsmånaden och efter dosändring (inklusive byte av formulering). Därefter månadsvis.
Kreatininclearance och/eller plasma cystatin C	Före behandling. Varje vecka under första behandlingsmånaden eller efter dosändring (inklusive byte av formulering). Därefter månadsvis.
Proteinuri	Före behandling. Därefter månadsvis.
Andra markörer för funktion i njurtubuli (såsom glukosuri hos icke-diabetiker och låga nivåer kalium, fosfat, magnesium eller urat i serum, fosfaturi, aminoaciduri)	Vid behov.
Serumtransaminaser, bilirubin, alkaliskt fosfatas	Före behandling. Varannan vecka under första behandlingsmånaden. Därefter månadsvis.
Hörsel- och synundersökning	Före behandling. Därefter årligen.
Kroppsvikt, längd och könsutveckling	Före behandling. Årligen hos barn och ungdomar.

Hos patienter med kort förväntad livslängd (t.ex. högrisk myelodysplastiskt syndrom), särskilt när komorbiditet kan öka risken för biverkningar, kan nyttan med EXJADE vara begränsad och vara lägre än riskerna. Som följd rekommenderas inte behandling med EXJADE till dessa patienter.

Försiktighet bör iakttagas hos äldre patienter på grund av högre frekvens av biverkningar (särskilt diarré).

Data hos barn med icke transfusionsberoende talassemi är mycket begränsad (se avsnitt 5.1). Som en konsekvens, så bör EXJADE behandling kontrolleras ofta för att upptäcka biverkningar och för att följa järnbelastningen hos barn. Utöver detta, innan behandling av kraftigt ökade järninlagringar hos barn med en icke transfusionberoende talassemi med EXJADE, så bör läkaren vara medveten om att konsekvenserna av en långtidsexponering hos sådana patienter inte för närvarande är känt.

#### Magtarmkanalen

Uppkomst av sår samt blödning i övre magtarm-kanalen har rapporterats hos patienter, inklusive barn och ungdomar, som får deferasirox. Multipla sår har observerats hos vissa patienter (se avsnitt 4.8). Det har förekommit rapporter om magsår med perforation som komplikation. Även fall av gastrointestinal blödning med dödlig utgång har rapporterats, speciellt hos äldre patienter som hade hematologisk malignitet och/eller lågt antal trombocyter. Läkare och patienter bör alltid vara uppmärksamma på tecken och symtom på sår och blödningar i mage och tarm under behandling med EXJADE. I händelse av sår eller blödningar i mage och tarm ska behandling med EXJADE avslutas och ytterligare utredning måste omgående initieras. Försiktighet skall iaktas hos patienter som behandlas med EXJADE i kombination med substanser som har en känd ulcerogen potential, så som NSAID, kortikosteroider, eller orala bisfosfonater, hos patienter som får antikoagulantia och hos patienter med trombocytantal under  $50\ 000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/l$ ) (se avsnitt 4.5).

#### Hudsjukdomar

Hudutslag kan uppträda under EXJADE-behandling. I de flesta fall går utslaget över av sig självt. När behandlingsavbrott kan bli nödvändigt, kan behandlingen återupptas efter att utslaget har gått över, med en lägre dos följd av successiv dosupptrappning. I svåra fall kan detta återupptagande utföras i kombination med en kort period då oral steroid också ges. Allvarliga hudreaktioner (severe cutaneous reactions, SCARs) inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats. Vid misstanke om SCAR ska behandling med EXJADE avslutas omedelbart och inte återinföras. Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och övervakas noga.

#### Överkänslighetsreaktioner

Sällsynta fall av allvarliga överkänslighetsreaktioner (som anafylaxi och angioödem) har rapporterats hos patienter som får deferasirox, reaktionerna uppträdde i de flesta fallen inom den första månaden efter behandlingsstart (se avsnitt 4.8). Om sådana reaktioner inträffar skall EXJADE sättas ut och lämplig medicinsk behandling sättas in. På grund av risken för anafylaktisk chock ska deferasirox inte återinsättas till patienter som har fått en överkänslighetsreaktion (se avsnitt 4.3).

#### Syn och hörsel

Påverkan på hörsel (hörselnedsättning) och syn (linsgrumling) har rapporterats (se avsnitt 4.8). Hörsel- och synprovning (inklusive ögonbottenundersökning) rekommenderas före behandlingsstart och med jämna mellanrum därefter (var 12:e månad). Om störningar konstateras under behandlingen kan dosminskning eller behandlingsavbrott övervägas.

#### Blodsjukdomar

Det har förekommit rapporter efter marknadsföring om leukopeni, trombocytopeni eller pancytopeni (eller förvärring av dessa cytopenier) och förvärrad anemi hos patienter som behandlas med deferasirox. Flertalet av dessa patienter hade sedan tidigare hematologiska störningar som ofta är förknippade med benmärgssvikt. Dock kan en bidragande eller förvärrande roll inte uteslutas. Utsättande av behandlingen skall övervägas hos patienter som utvecklar oförklarlig cytopeni.

### Andra överväganden

Det rekommenderas att serumferritin kontrolleras varje månad i syfte att bedöma hur patienten svarar på terapin och för att undvika över-kelatering (se avsnitt 4.2). Dosreduktion eller tätare kontroller av njur- och leverfunktion samt serumferritinnivåer rekommenderas under behandlingsperioder med höga doser och när serumferritinnivåer ligger nära målintervallet. Om serumferritin genomgående ligger under 500 µg/l (i transfusionsberoende järninlagring) eller under 300 µg/l (i icke transfusionsberoende talassemi), kan behandlingsavbrott övervägas.

Testresultaten för serumkreatinin, serumferritin och serumtransaminas skall sparas och bedömas regelbundet för att kunna se trender.

I två kliniska studier var varken tillväxt eller den sexuella utvecklingen påverkad hos barn som behandlats med deferasirox i upp till 5 år (se avsnitt 4.8). Som ett allmänt försiktighetsmått vid tillsyn av barn med transfusionsberoende järnöverskott skall kroppsvikt, längdtillväxt och sexuell utveckling kontrolleras före behandling och med jämna mellanrum (var 12:e månad).

Dysfunktion i hjärtat är en känd komplikation vid svår järninlagring. Vid långtidsbehandling med EXJADE skall hjärtats funktion undersökas hos patienter med svår järninlagring.

### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Säkerheten med deferasirox i kombination med andra järnkelatkomplexbildare har inte fastställts. Därför skall den inte kombineras med andra behandlingar med järnkelatkomplexbildare (se avsnitt 4.3).

### Interaktion med föda

$C_{max}$  för deferasirox filmdragerade tabletter ökade (med 29 %) vid intag tillsammans med en fettrik måltid. EXJADE filmdragerade tabletter kan därför intas antingen på fastande mage eller tillsammans med en lättare måltid helst vid samma tid varje dag (se avsnitten 4.2 och 5.2).

### Medel som kan minska den systemiska exponeringen för EXJADE

Deferasirox metabolism är beroende av UGT enzymer. I en studie på friska frivilliga, resulterade samtidig administrering av deferasirox (engångsdos på 30 mg/kg, dispergerbar tablett) och den potenta UGT-induceraren, rifampicin, (upprepad dos på 600 mg/dag) i en minskning av deferasiroxexponeringen med 55 % (90 % konfidensintervall: 37 % - 51 %). Därför kan samtidig användning av EXJADE med potenta UGT-inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, ritonavir) resultera i en minskning av effekten av EXJADE. Patientens serumferritin skall kontrolleras under och efter en sådan kombination och EXJADE-dosen justeras om nödvändigt.

I en mekanistisk studie med syfte att bestämma graden av enterohepatisk recirkulation minskade kolestyramin signifikant exponeringen av deferasirox (se avsnitt 5.2).

### Interaktion med midalozam och andra medel som metaboliseras av CYP3A4

I en studie på friska frivilliga resulterade samtidig administrering av deferasirox dispergerbara tabletter och midazolam (ett CYP3A4-typsubstrat) i en minskning av midazolamexponeringen med 17 % (90 % konfidensintervall: 8% - 26%). Kliniskt kan denna effekt bli mer uttalad. Därför, på grund av en eventuell minskning av effekt, bör försiktighet iaktas när deferasirox kombineras med substanser som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. ciklosporin, simvastatin, hormonella antikonceptionsmedel, bepridil, ergotamin).

#### Interaktion med repaglinid och andra medel som metaboliseras av CYP2C8

I en studie på friska frivilliga resulterade samtidig administrering av deferasirox som är en måttlig CYP2C8-hämmare (30 mg/kg/dag, dispergerbar tablett), med repaglinid, ett CYP2C8-substrat givet som engångsdos på 0,5 mg, i en ökning av repaglinids AUC och  $C_{max}$  cirka 2,3-faldigt (90 % konfidensintervall [2,03-2,63]) respektive 1,6-faldigt (90 % konfidensintervall [1,42-1,84]). Eftersom interaktionen inte har fastställts vid doser högre än 0,5 mg för repaglinid, bör samtidig användning av deferasirox med repaglinid undvikas. Om kombinationen är nödvändig, bör noggrann klinisk monitorering och blodglukos-monitorering utföras (se avsnitt 4.4). En interaktion mellan deferasirox och andra CYP2C8-substanser som paklitaxel kan inte uteslutas.

#### Interaktion med teofyllin och andra medel som metaboliseras av CYP1A2

I en studie på friska frivilliga resulterade samtidig administrering av deferasirox, CYP1A2-hämmare, (upprepad dos på 30 mg/kg/dag, dispergerbar tablett) och teofyllin, CYP1A2-substrat, (engångsdos på 120 mg) i en ökning av teofyllins AUC med 84 % (90 % konfidensintervall: 73 % till 95 %). Engångsdosens  $C_{max}$  påverkades inte, men en ökning av teofyllins  $C_{max}$  förväntas ske vid kronisk dosering. Därav kan en samtidig användning av deferasirox och teofyllin inte rekommenderas. Om deferasirox och teofyllin administreras samtidigt, bör teofyllins koncentration noga monitoreras och en dosreduktion övervägas. En interaktion mellan deferasirox och andra CYP1A2-substrat kan inte uteslutas. För substanser som huvudsakligen metaboliseras av CYP1A2 och har ett smalt terapeutiskt index (t.ex. klozapin, tizanidin), gäller samma rekommendationer som för teofyllin.

#### Övrig information

Samtidig administrering av deferasirox och aluminiuminnehållande antacidapreparat har inte formellt studerats. Även om deferasirox har lägre affinitet för aluminium än för järn rekommenderas det inte att deferasirox-tabletter tas tillsammans med aluminiumhaltiga antacidapreparat.

Samtidig användning av deferasirox med substanser som har känd ulcerogen potential, så som NSAID (inklusive acetylsalicylsyra vid hög dosering), kortikosteroider eller orala bisfosfonater kan öka risken för gastrointestinal toxicitet (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av deferasirox med antikoagulantia kan också öka risken för gastrointestinal blödning. Noggrann klinisk monitorering krävs när deferasirox kombineras med dessa substanser.

Samtidig administrering av deferasirox och busulfan resulterade i en ökning av busulfanexponering (AUC), men mekanismen för interaktionen är oklar. Om möjligt bör farmakokinetiken (AUC, clearance) för en testdos av busulfan utvärderas för att möjliggöra dosjustering.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

För deferasirox saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier har visat vissa reproduktionstoxikologiska effekter i maternellt toxiska doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas att EXJADE används under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

EXJADE kan minska effekten av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.5). Kvinnor i fertil ålder rekommenderas att använda ytterligare eller alternativa icke hormonella preventivmetoder vid användning av EXJADE.

### Amning

I djurstudier framkom att deferasirox snabbt och i stor omfattning passerar över i modersmjölk. Ingen effekt på avkomman kunde konstateras. Det är inte känt om deferasirox passerar över i bröstmjölk hos människa. Amning medan man behandlas med EXJADE rekommenderas inte.

### Fertilitet

Fertilitetsdata för människa saknas. Hos djur fann man inga skadliga effekter avseende manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

EXJADE har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som drabbas av den mindre vanliga biverkningen yrsel skall iaktta försiktighet i samband med framförande av fordon eller användning av maskiner (se avsnitt 4.8).

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna under kronisk behandling i kliniska studier med deferasirox dispergerbara tabletter hos vuxna och barn är gastrointestinala besvär (främst illamående, kräkningar, diarré eller buksmärter) och hudutslag. Diarré rapporterades oftare hos barn i åldern 2 till 5 år och hos äldre patienter. Dessa biverkningar är dosberoende, mestadels lindriga till måttliga och i allmänhet övergående även om behandlingen fortsätter.

Under kliniska studier inträffade dosberoende ökning av serumkreatinin hos ca 36 % av patienterna., dock förblev värdet i de flesta fall inom normalintervallet. Minskning i genomsnittligt kreatininclearance har observerats hos både pediatrika och vuxna patienter med betatalassemi och ökad järninlagring under det första behandlingsåret, men det har visats att minskningen inte tilltar de följande åren, trots fortsatt behandling. Förhöjda levertransaminaser har rapporterats. En plan för regelbunden säkerhetsuppföljning av njur- och leverparametrar rekommenderas. Påverkan på hörsel (hörselnedsättning) och syn (linsgrumling) är mindre vanligt förekommande, och årliga kontroller rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Allvarliga hudreaktioner (SCARs) inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats vid användning av Exjade (se avsnitt 4.4).

### Lista i tabellform över biverkningarna

Biverkningar rangordnas nedan utifrån följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 5

<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Ingen känd frekvens:	Pancytopeni <sup>1</sup> , trombocytopeni <sup>1</sup> , förvärrad anemi <sup>1</sup> , neutropeni <sup>1</sup>
<b>Immunsystemet</b>	
Ingen känd frekvens:	Överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktiska reaktioner och angioödem) <sup>1</sup>
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Ingen känd frekvens:	Metabolisk acidosis <sup>1</sup>
<b>Psyksiska störningar</b>	
Mindre vanliga:	Ångest, sömnbesvär
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga:	Huvudvärk
Mindre vanliga:	Yrsel
<b>Ögon</b>	
Mindre vanliga:	Katarakt, makulopati
Sällsynta:	Opticusneurit
<b>Öron och balansorgan</b>	
Mindre vanliga:	Dövhet
<b>Andningsvägar, bröstorgän och mediastinum</b>	
Mindre vanliga:	Laryngeal smärta
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga:	Diarré, förstoppning, kräkningar, illamående, buksmärtor, utspänd buk, dyspepsi
Mindre vanliga:	Gastrointestinal blödning, magsår (inklusive multipla sår), duodenalsår, gastrit
Sällsynta:	Esofagit
Ingen känd frekvens:	Gastrointestinal perforation <sup>1</sup> , akut pankreatit <sup>1</sup>
<b>Lever och gallvägar</b>	
Vanliga:	Transaminasstegring
Mindre vanliga:	Hepatit, gallstenslidande
Ingen känd frekvens:	Leversvikt <sup>1,2</sup>
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga:	Utslag, klåda
Mindre vanliga:	Pigmenteringsrubbnig
Sällsynta:	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Ingen känd frekvens:	Stevens-Johnsons syndrom <sup>1</sup> , hypersensitivitet, vaskulit <sup>1</sup> , urtikaria <sup>1</sup> , erythema multiforme <sup>1</sup> , alopeci <sup>1</sup> , toxisk epidermal nekrolys (TEN) <sup>1</sup>
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Mycket vanliga:	Ökning av blodkreatinin
Vanliga:	Proteinuri
Mindre vanliga:	Tubulär njursjukdom <sup>2</sup> (förvärvat Fanconi syndrom), glykosuri
Ingen känd frekvens:	Akut njursvikt <sup>1,2</sup> , tubulointerstitiell nefrit <sup>1</sup> , njursten <sup>1</sup> , tubulär nekros <sup>1</sup>
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mindre vanliga:	Feber, ödem, trötthet

<sup>1</sup> Biverkningar rapporterade efter marknadsföring. Dessa kommer från spontana rapporter för vilka det inte alltid är möjligt att beräkna tillförlitliga frekvenser eller fastsätta orsakssamband med läkemedlet.

<sup>2</sup> Allvarliga former associerade med förändringar av medvetandet i samband med hyperammonemisk encefalopati har rapporterats.

### Beskrivning av valda biverkningar

Gallstenar och liknande gallsjukdomar rapporterades hos omkring 2 % av patienterna. Förhöjda levertransaminaser rapporterades som en läkemedelsbiverkning hos 2 % av patienterna. Förhöjda transaminasvärden mer än 10 gånger den övre gränsen för normalområdet, tydande på hepatit, var mindre vanliga (0,3 %). Leversviktsfall, ibland med dödlig utgång, har rapporterats efter marknadsföring hos patienter behandlade med deferasirox (se avsnitt 4.4). Rapporter om metabolisk acidosis har förekommit efter marknadsföring. Majoriteten av dessa patienter hade nedsatt njurfunktion, renal tubulopati (Fanconi syndrom) eller diarré, eller tillstånd där syra-bas-obalans är en känd komplikation. (se avsnitt 4.4). Fall av allvarlig akut pankreatit observerades utan underliggande dokumenterade gallbesvär. Liksom vid behandling med andra järnkelatkomplexbildare har hörselnedsättning på höga frekvenser och linsgrumling (tidig katarakt) observerats som en mindre vanlig biverkan hos patienter behandlade med deferasirox (se avsnitt 4.4).

### Kreatininclearance vid transfusionsberoende järninlagring

I en retrospektiv metaanalys av 2102 vuxna och pediatrika betatalassemi patienter med transfusionsberoende järninlagring som behandlats med deferasirox dispergerbara tabletter i upp till fem år i två randomiserade och fyra öppna studier observerades en genomsnittlig minskning av kreatininclearance med 13,2 % hos vuxna patienter (95 % CI: -14,4% till -12,1 %, n=935) och 9,9 % (95 % CI: -11,1% till -8,6%, n=1142) hos pediatrika patienter under det första behandlingsåret . Hos 250 patienter som följdes i upp till fem år, observerades ingen ytterligare minskning av genomsnittliga nivåer av kreatininclearance.

### Klinisk studie på patienter med icke transfusionsberoende talassemi

I en 1-års studie på patienter med icke transfusionsberoende talassemi och ökad järninlagring (dispergerbara tabletter vid en dos om 10 mg/kg/dag) var de vanligaste biverkningarna som var relaterade till studieläkemedlet diarré (9,1 %), hudutslag (9,1 %) och illamående (7,3 %). Onormala värden av serumkreatinin och kreatininclearance rapporterades hos 5,5 % respektive 1,8 % av patienterna. Förhöjda levertransaminaser med mer än 2 gånger utgångsvärdet och 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet rapporterades hos 1,8 % av patienterna.

### Pediatrik population

I två kliniska studier var varken tillväxt eller den sexuella utvecklingen påverkad hos barn som behandlats med deferasirox i upp till 5 år (se avsnitt 4.4).

Diarré rapporterades oftare hos barn i åldern 2 till 5 år än hos äldre patienter.

Renal tubulopati har främst rapporterats hos barn och ungdomar med beta-talassemi som behandlats med deferasirox. I rapporter efter läkemedlets godkännande för marknadsföring förekom det en stor andel barn som hade drabbats av metabolisk acidosis i samband med Fanconi syndrom.

Akut pankreatit har rapporterats, främst hos barn och ungdomar.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Tidiga tecken på akut överdosering är effekter på mag- och tarmkanalen såsom buksmärta, diarré, illamående och kräkningar. Lever- och njursjukdomar har rapporterats, inklusive fall av förhöjda leverenzym och förhöjt kreatinin som återgått efter behandlingen avbrutits. En felaktigt administrerad singeldos om 90 mg/kg ledde till Fanconis syndrom som avklingade efter behandling.

Det finns ingen specifik antidot för deferasirox. Standardprocedurer för hantering av överdosering kan vara indicerat samt symtomatisk behandling enligt vad som är medicinskt lämpligt.



## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid järnförgiftning, ATC-kod V03AC03

#### Verkningsmekanism

Deferasirox är en oralt aktiv kelatkomplexbildare med hög selektivitet för järn (III). Det är en tridentat ligand som binder järn med hög affinitet i förhållandet 2:1. Deferasirox främjar utsöndringen av järn, huvudsakligen i feces. Deferasirox har låg affinitet för zink och koppar och orsakar inte konstant låga serumnivåer av dessa metaller.

#### Farmakodynamisk effekt

I en metabolismstudie avseende järnbalansen hos vuxna talassemipatienter med ökad järninlagring ledde deferasirox i en dygnsdosering av 10, 20 och 40 mg/kg (dispergerbar tablett) till en genomsnittlig nettoutsöndring av 0,119; 0,329 respektive 0,445 mg Fe/kg kroppsvikt/dag.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska effektstudier genomfördes med EXJADE dispergerbara tabletter (benämns nedan som 'deferasirox'). Jämfört med den dispergerbara tablettformuleringen av deferasirox är dosen av deferasirox filmdragerade tabletter 30 % lägre än dosen av deferasirox dispergerbara tabletter, avrundad till närmaste hela tablett (se avsnitt 5.2).

Deferasirox har undersökts på 411 vuxna (ålder  $\geq 16$  år) och 292 barn (ålder 2 till  $< 16$  år) med kroniskt ökad järninlagring på grund av blodtransfusioner. Av de pediatrika patienterna var 52 i åldern 2 till 5 år. Till de bakomliggande tillstånden som krävde transfusionsbehandling hörde betatalassemi, sicklecellanemi och andra medfödda och förvärvade anemier (myelodysplastiska syndrom [MDS], Blackfan–Diamonds syndrom, aplastisk anemi och andra mycket sällsynta anemier).

Daglig behandling med deferasirox dispergerbar tablett i doser på 20 och 30 mg/kg i ett år hos vuxna och barn med frekventa transfusioner och med betatalassemi ledde till att indikatorer på totalt kroppsjärn gick ned. Sålunda minskade järnkonzentrationen i levern med omkring -0,4 respektive -8,9 mg Fe/g lever (biopsi, torrsvikt (dw)) i genomsnitt, och serumferritin minskade med omkring -36 respektive -926  $\mu\text{g/l}$  i genomsnitt. Vid samma doser var kvoterna för järnutsöndringen: järnintaget 1,02 (vilket indikerar nettobalans för järn) respektive 1,67 (vilket indikerar nettobortskaffande av järn). Deferasirox medförde liknande behandlingssvar hos patienter med ökad järninlagring på grund av andra anemier. Dygnsdoser på 10 mg/kg (dispergerbar tablett) i ett år kunde bibehålla nivåerna för leverjärn och serumferritin och leda till nettobalans av järn hos patienter som får oregelbundna transfusioner eller som får utbytestransfusioner. Serumferritin som bestämdes vid månatliga kontroller återspeglade förändringar i järnkonzentrationen i levern, vilket tyder på att trender i serumferritinnivån kan användas för att följa terapivaret. Begränsade kliniska data (29 patienter med normal hjärtfunktion vid studiestart) från undersökning med MRT tyder på att behandling med deferasirox 10-30 mg/kg/dag (dispergerbar tablett) i 1 år också kan minska järnnivåerna i hjärtat (i genomsnitt ökade MRT T2\* från 18,3 till 23,0 millisekunder).

I den primära analysen av den jämförande pivotala studien hos 586 patienter med betatalassemi och transfusionsberoende järninlagring kunde man ej visa att deferasirox dispergerbar tablett inte var sämre än (non-inferiority) deferoxamin vid analys av hela patientgruppen. Det föreföll utifrån en post-hoc analys av studien att subgruppen med patienter som hade leverjärnkonzentration  $\geq 7$  mg Fe/g torrsvikt behandlade med deferasirox dispergerbar tablett (20 och 30 mg/kg) eller deferoxamin (35 -  $\geq 50$  mg/kg), att kriterierna för non-inferiority uppnåddes. Däremot kunde hos patienter med järnkonzentration  $< 7$  mg Fe/g torrsvikt i levern behandlade med deferasirox dispergerbar tablett (5 och 10 mg/kg) eller deferoxamin (20 -  $\geq 35$  g/kg), inte non-inferiority fastställas beroende på oproportionerlig dosering av de två kelatkomplexbildarna. Denna obalans inträffade därför att patienter behandlade med deferoxamin tilläts kvarstå på den dos de hade innan studiestart även om den var högre än den i protokollet specificerade dosen. I denna pivotala studie deltog 56 patienter under 6 år, 28 av dem fick deferasirox dispergerbar tablett.

Det föreföll utifrån prekliniska och kliniska studier att deferasirox dispergerbara tabletter var lika verksamt som deferoxamin när det gavs i doser om 2:1 (d.v.s. en deferasirox dispergerbar tabletdos som är numeriskt hälften av deferoxamindosen). För deferasirox filmdragerade tabletter, kan ett dosförhållande på 3:1 antas (dvs. en dos av deferasirox filmdragerade tabletter är numeriskt en tredjedel av deferoxamindosen). Emellertid var inte denna dosrekommendation prospektivt utvärderad i den kliniska studien.

Hos patienter med olika typer av svår anemi eller sickelcellanemi, med leverjärnkonzentration  $\geq 7$  mg Fe/g torrsvikt, gavs deferasirox dispergerbar tablett i doser på upp till 20 och 30 mg/kg som ledde till en sänkning av leverjärnkonzentration och serumferritin som var jämförbar med vad som erhöles hos patienter med betatalassemi.

En placebokontrollerad randomiserad studie genomfördes på 225 patienter med MDS (Låg/Int-1 risk) och transfusionsberoende järninlagring. Resultaten av studien tyder på att deferasirox har en positiv inverkan på "event-free survival" (EFS, ett sammansatt resultatmått inkluderande icke-dödliga hjärt- eller leverhändelser) och serumferritinnivåer. Säkerhetsprofilen var överensstämmande med tidigare studier hos vuxna patienter med MDS.

I en 5-årig observationsstudie där 267 barn i åldern 2 till <6 år (vid inskrivning) och med transfusionsberoende hemosideros fick deferasirox, sågs ingen kliniskt betydelsefull skillnad i säkerhets- och tolerabilitetsprofilen för Exjade jämfört med den vuxna och äldre pediatrika populationen. Detta inkluderar ökning av serumkreatinin  $>33$  % och över den övre gränsen för normalvärdet vid  $\geq 2$  på varandra följande tillfällen (3,1 %), och höjning av alaninaminotransferas (ALAT) mer än 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet (4,3 %). Enskilda händelser av ökning av ALAT och aspartat aminotransferas (ASAT) rapporterades i 20,0 % respektive 8,3 % av de 145 patienter som fullföljde studien.

I en studie för att utvärdera säkerheten av deferasirox filmdragerade och dispergerbara tabletter behandlades 173 vuxna och pediatrika patienter med transfusionsberoende talassemi eller myelodysplastiskt syndrom under 24 veckor. En jämförbar säkerhetsprofil för filmdragerade och dispergerbara tabletter observerades.

En öppen 1:1 randomiserad studie genomfördes hos 224 pediatrika patienter i åldern 2 till <18 år med transfusionsberoende anemi och järninlagring för att utvärdera följsamhet till behandling, effekt och säkerhet av deferasirox med formuleringen granulat jämfört med formuleringen dispergerbar tablett. Majoriteten av patienterna i studien (142, 63,4%) hade betatalassemi major, 108 (48,2%) av patienterna var naiva vad gäller behandling med järnkelatkomplexbildare (medianålder 2 år, 92,6% i åldern 2 till <10 år) och 116 (51,8%) var tidigare behandlade med järnkelatkomplexbildare (medianålder 7,5 år, 71,6% i åldern 2 till <10 år) av vilka 68,1% hade fått deferasirox. I den primära analysen gjord på naiva patienter efter 24 veckors behandling var graden av följsamhet 84,26% i armen med deferasirox granulat respektive 86,84% i armen med deferasirox dispergerbara tabletter utan någon statistisk signifikant skillnad. I likhet fanns det ingen statistisk signifikant skillnad i genomsnittliga förändringar från baslinjen i serumferritin (SF) värden mellan de två behandlingsarmarna (-171,52  $\mu\text{g/l}$  [95% KI: -517,40, 174,36] för dispergerbara tabletter [DT] och 4,84  $\mu\text{g/l}$  [95% KI: -333,58, 343,27] för granulatformuleringen, skillnad i medeltal [granulat – DT] 176,36  $\mu\text{g/l}$  [95% KI: -129,00, 481,72], tvåsidigt p-värde = 0,25). Slutsatsen i studien var att följsamheten och effekten inte skilde sig åt mellan behandlingsarmarna med deferasirox granulat och deferasirox dispergerbara tabletter vid olika tidpunkter (24 och 48 veckor). Säkerhetsprofilen var överlag jämförbar mellan beredningsformerna granulat och dispergerbar tablett.

Hos patienter med icke transfusionsberoende talassemi och ökad järninlagring, utvärderades behandlingen med deferasirox dispergerbar tablett i en 1-årig, randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie. Studien jämförde effekten av de två olika deferasirox dispergerbara tablettregimerna (startdoser på 5 och 10 mg/kg/dag, 55 patienter i varje arm) och av matchande placebo (56 patienter). Studien inkluderade 145 vuxna och 21 barn patienter. De primära effektparametrarna var ändringen i leverjärnkonzentration (LIC) från baslinjen efter 12 månader med behandling. En av de sekundära effektparametrarna var ändringen av serumferritin mellan baslinjen och den fjärde/övre fjärdedelen. Vid startdoser på 10 mg/kg/dag, så gav deferasirox dispergerbara tablett EXJADE en minskning i indikatorer för totalt kroppsjärn. I genomsnitt, minskade leverjärnkonzentrationen med 3,80 mg Fe/g dw hos patienter som behandlats med deferasirox dispergerbar tablett (startdos 10 mg/kg/dag) och ökade med 0,38 mg Fe/g dw hos patienter som behandlats med placebo ( $p < 0,001$ ). I genomsnitt, minskade serumferritin med 222,0  $\mu\text{g/l}$  hos patienter som behandlats med deferasirox dispergerbar tablett (startdos 10 mg/kg/dag) och ökade med 115  $\mu\text{g/l}$  hos patienter som behandlats med placebo ( $p < 0,001$ ).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

EXJADE filmdragerade tablett har uppvisat högre biotillgänglighet jämfört med Exjade dispergerbara tablett. Efter anpassning av styrkan var den filmdragerade tablett (360 mg) ekvivalent med den dispergerbara tablett (500 mg) med avseende på den genomsnittliga arean under plasmakonzentrationskurvan (AUC) under fastebetingelser.  $C_{\text{max}}$  ökade med 30 % (90% KI: 20.3 % - 40.0 %); men en klinisk exponering/respons analys visade inga belägg för kliniskt relevanta effekter av en sådan ökning.

### Absorption

Deferasirox (dispergerbar tablett) absorberas efter oral administrering med en mediantid till maximal plasmakonzentration ( $t_{\text{max}}$ ) på omkring 1,5 till 4 timmar. Den absoluta biotillgängligheten (AUC) för deferasirox (dispergerbar tablett) är omkring 70 % jämfört med en intravenös dos. Den absoluta biotillgängligheten av beredningsformen filmdragerad tablett har inte fastställts. Biotillgängligheten för deferasirox filmdragerade tablett var 36 % högre än den med dispergerbara tablett.

En studie på föda-effekt som omfattade administrering av de filmdragerade tablettorna till friska frivilliga under fastebetingelser och med en fettsnål (fettinnehåll < 10 % av kalorierna) eller fettrik (fettinnehåll > 50 % av kalorierna) måltid indikerade att AUC och  $C_{\text{max}}$  minskade något efter en måltid med lågt fettinnehåll (med 11 % respektive 16 %). Efter en fettrik måltid steg AUC och  $C_{\text{max}}$  (med 18 respektive 29 %). Ökningarna i  $C_{\text{max}}$  på grund den ändrade beredningsformen och påverkan av en fettrik måltid kan vara additiva och därför rekommenderas att de filmdragerade tablettorna ska tas antingen på fastande mage eller tillsammans med en lätt måltid.

### Distribution

Deferasirox är i mycket hög grad (99 %) bundet till plasmaproteiner, nästan uteslutande till serumalbumin, och har en liten distributionsvolym på ungefär 14 liter hos vuxna.

### Metabolism

Glukuronidering är den främsta metaboliseringsvägen för deferasirox, med efterföljande utsöndring via gallan. Dekonjugering av glukuronider i tarmen och efterföljande återupptag (enterohepatisk recirkulation) är ett sannolikt förlopp: i en studie på friska frivilliga resulterade administrering av kolestyramin efter en enkeldos deferasirox i en 45 % minskning i exponering (AUC) av deferasirox.

Deferasirox genomgår huvudsakligen glukuronidering med UGT1A1 och i mindre utsträckning med UGT1A3. CYP450-katalyserad (oxidativ) metabolism av deferasirox förefaller vara av mindre betydelse hos människor (omkring 8 %). Ingen inhibition av deferasiroxmetabolismen av hydroxiurea observerades *in vitro*.

### Eliminering

Deferasirox och dess metaboliter utsöndras främst i feces (84 % av dosen). Den renala utsöndringen av deferasirox och dess metaboliter är mycket liten (8 % av dosen). Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden ( $t_{1/2}$ ) varierade mellan 8 och 16 timmar. Transportproteinerna MRP2 och MXR (BCRP) är involverade i utsöndringen av deferasirox via gallan.

### Linjäritet/icke-linjäritet

$C_{max}$  och  $AUC_{0-24h}$  för deferasirox ökar i det närmaste linjärt med dosen under steady-stateförhållanden. Vid upprepad dosering ökade exponeringen med en ackumuleringsfaktor av 1,3 till 2,3.

### Patientkaraktistika

#### *Barn*

Den totala exponeringen hos ungdomar (12 till  $\leq 17$  år) och barn (2 till  $< 12$  år) för deferasirox efter en- och flera doser var lägre än för vuxna patienter. Hos barn yngre än 6 år var exponeringen omkring 50 % lägre än för vuxna. Eftersom doseringen är individuellt anpassad mot bakgrund av behandlingssvaret förväntas detta inte ha några kliniska konsekvenser.

#### *Kön*

Kvinnor har något lägre clearance (med 17,5 %) för deferasirox jämfört med män. Eftersom doseringen är individuellt anpassad mot bakgrund av behandlingssvaret förväntas detta inte ha några kliniska konsekvenser.

#### *Äldre patienter*

Farmakokinetiken för deferasirox har inte studerats hos äldre patienter (65 år eller äldre).

#### *Nedsatt njur- eller leverfunktion*

Farmakokinetiken för deferasirox har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiken för deferasirox påverkades inte av levertransaminsnivåer på upp till 5 gånger den övre gränsen för normalområdet.

I en klinisk studie med enkeldoser på 20 mg/kg deferasirox dispergerbara tabletter ökade den genomsnittliga exponeringen med 16 % hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) och med 76 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) jämfört med patienter med normal leverfunktion. Genomsnittligt  $C_{max}$  för deferasirox hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion ökade med 22 %. Exponeringen ökade 2,8-faldigt hos en patient med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. De huvudsakliga fynden var njurtoxicitet och linsgrumling (katarakt). Liknande resultat observerades hos nyfödda och unga djur. Njurtoxiciteten anses främst bero på järndeprivation hos djur som inte sedan tidigare hade ökad järninlagring.

Test av gentoxicitet *in vitro* var negativa (Ames test, kromosomavvikelsestest) medan deferasirox i letala doser orsakade bildning av mikrokärnor *in vivo* i benmärgen men inte i levern hos råttor utan ökad järninlagring. Inga sådana effekter observerades hos råttor som i förväg fått ökad järninlagring. Deferasirox var inte karcinogent när det gavs till råttor i en 2-årsstudie och transgena p53+/- heterozygota möss i en 6-månaders studie.

Potentialen för reproduktionstoxicitet bedömdes hos råttor och kaniner. Deferasirox var inte teratogent men gav upphov till ökad frekvens av skelettvariationer och dödfödda ungar hos råttor i höga doser, vilka var starkt toxiska för moderdjur utan ökad järninlagring. Deferasirox hade inga andra effekter på fertilitet eller reproduktion.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa  
Krospovidon  
Povidon  
Magnesiumstearat  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Polaxamer

#### Filmdragering:

Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Makrogol (4000)  
Talk  
Indigo karmin-aluminiumlack (E132)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC/Aluminium blister.

Förpackningar med 30 eller 90 filmdragerade tabletter eller multipack med 300 (10 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

### EXJADE 90 mg filmdragerade tabletter

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

### EXJADE 180 mg filmdragerade tabletter

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

### EXJADE 360 mg filmdragerade tabletter

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 28 augusti 2006

Datum för den senaste förnyelsen: 18 april 2016

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

EXJADE 90 mg granulat i dospåse  
EXJADE 180 mg granulat i dospåse  
EXJADE 360 mg granulat i dospåse

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### EXJADE 90 mg granulat

Varje dospåse innehåller 90 mg deferasirox.

### EXJADE 180 mg granulat

Varje dospåse innehåller 180 mg deferasirox.

### EXJADE 360 mg granulat

Varje dospåse innehåller 360 mg deferasirox.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Granulat i dospåse (granulat)

Vitt till nästan vitt granulat

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

EXJADE är indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat  $\geq 7$  ml/kg/månad) till patienter med betatalassemi major från 6 års ålder och äldre.

EXJADE är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring när deferoxaminbehandling är kontraindicerad eller otillräcklig hos följande patientgrupper:

- pediatrika patienter med betatalassemi major med ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat  $\geq 7$  ml/kg/månad) i åldern 2-5 år,
- vuxna och pediatrika patienter med betatalassemi major med ökad järninlagring orsakad av blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat  $< 7$  ml/kg/månad) från 2 års ålder och äldre,
- vuxna och pediatrika patienter med övriga former av anemier från 2 års ålder och äldre.

EXJADE är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring som kräver kelatbehandling när behandling med deferoxamin är kontraindicerad eller otillräcklig hos patienter med icke transfusionsberoende talassemi från 10 års ålder och äldre.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med EXJADE bör sättas in och handhas av läkare med erfarenhet av behandling av kroniskt ökad järninlagring.

### Dosering

#### Transfusionsberoende järninlagring

Det rekommenderas att behandlingen sätts in efter transfusion av ungefär 20 enheter (omkring 100 ml/kg) erythrocytkoncentrat (PRBC) eller då det finns evidens från kliniska kontroller att kroniskt ökad järninlagring föreligger (t.ex. serumferritin >1 000 µg/l). Doseringen (uttryckt i mg/kg) skall beräknas och avrundas till närmaste hela dospåse.

Målen för behandling med järnkelatkomplexbildare är att avlägsna den mängd järn som tillförs genom transfusioner samt att vid behov minska den redan befintliga järnbelastningen.

Försiktighet ska vidtas under behandling med kelatkomplexbildare för att minimera risken för överkelatering hos alla patienter (se avsnitt 4.4).

På grund av olika farmakokinetiska profiler behövs en 30 % lägre dos av EXJADE granulat jämfört med den rekommenderade dosen för EXJADE dispergerbara tabletter (se avsnitt 5.1).

**Tabell 1** Rekommenderade doser för transfusionsberoende järninlagring

	<b>Granulat</b>	<b>Transfusioner</b>	<b>Serumferritin</b>
<b>Start dos</b>	<b>14 mg/kg/dag</b>	Efter 20 enheter eller (omkring 100 ml/kg) av PRBC	>1 000 µg/l
<b>Alternativa startdoser</b>	21 mg/kg/dag	>14 ml/kg/månad av PRBC (ca >4 enheter/månad för en vuxen)	
	7 mg/kg/dag	<7 ml/kg/månad av PRBC (ca <2 enheter/månad för en vuxen)	
För patienter välinställda på deferoxamin	En tredjedel av deferoxamindosen		
<b>Kontroller</b>			<b>Månatligen</b>
<b>Målintervall</b>			<b>500-1 000 µg/l</b>
<b>Steg för dosjustering</b> (var 3-6:e månad)	<b>Ökning</b> 3,5 - 7 mg/kg/dag Upp till 28 mg/kg/dag		>2 500 µg/l
	<b>Minskning</b> 3,5 - 7 mg/kg/dag Hos patienter som behandlats med doser >21 mg/kg/dag - När målet har uppnåtts		≤2 500 µg/l  500-1 000 µg/l
<b>Maxdos</b>	<b>28 mg/kg/dag</b>		
<b>Överväg avbrott</b>			<b>&lt;500 µg/l</b>



### *Startdos*

Den rekommenderade initiala dygnsdosen av EXJADE granulat är 14 mg/kg kroppsvikt.

En initial dygnsdos på 21 mg/kg av EXJADE granulat kan övervägas för patienter som kräver reduktion av för höga järnnivåer och som också får erythrocytkoncentrat i en mängd som överstiger 14 ml/kg/månad (omkring 4 enheter/månad eller däröver för en vuxen).

En initial dygnsdos på 7 mg/kg av EXJADE granulat kan övervägas för patienter som inte kräver reduktion av för höga järnnivåer och som också får erythrocytkoncentrat i en mängd som understiger 7 ml/kg/månad (omkring 2 enheter/månad eller därunder för en vuxen). Patientsvar måste kontrolleras och en dosökning skall övervägas om ej tillräcklig effekt har erhållits (se avsnitt 5.1).

För patienter som redan är välinställda på behandling med deferoxamin kan en startdos av EXJADE granulat som är numeriskt en tredjedel av deferoxamindosen övervägas (exempelvis kan en patient som får 40 mg/kg/dag av deferoxamin 5 dagar per vecka (eller motsvarande) överföras till en initial dygnsdos på 14 mg/kg/dag av EXJADE granulat). När detta resulterar i en daglig dos lägre än 14 mg/kg kroppsvikt måste patientsvar kontrolleras och en dosökning skall övervägas om ej tillräcklig effekt har erhållits (se avsnitt 5.1).

### *Dosjustering*

Det rekommenderas att serumferritin kontrolleras varje månad och att dosen av EXJADE granulat, om så behövs, justeras var 3:e till var 6:e månad med ledning av hur serumferritinvärdet utvecklar sig. Dosjusteringar kan göras i steg om 3,5 till 7 mg/kg och skall skraddarsys utifrån den enskilda patientens svar och behandlingsmål (bibehållande eller minskning av järnbelastningen). Hos patienter som inte är tillräckligt kontrollerade med doser på 21 mg/kg (t ex. serumferritinnivåer persistent över 2 500 µg/l och ej sjunkande med tiden), kan doser upp till 28 mg/kg övervägas. Tillgången på långtids effekt- och säkerhetsdata från kliniska studier med EXJADE dispergerbara tabletter vid doser över 30 mg/kg är begränsad (264 patienter har följts i genomsnitt 1 år efter dosupptrappning). Vid mycket dålig kontroll av hemosideros vid doser upp till 21 mg/kg (granulatdos motsvarande 30 mg/kg dispergerbara tabletter), kommer troligen inte en ytterligare ökning (till maximalt 28 mg/kg) uppnå tillfredsställande kontroll och alternativa behandlingsmöjligheter bör övervägas. Om tillfredsställande kontroll inte uppnås vid doser över 21 mg/kg ska behandling med dessa doser inte fortsätta utan alternativa behandlingsmöjligheter bör om möjligt övervägas. Doser på över 28 mg/kg rekommenderas inte på grund av att det endast finns begränsad erfarenhet av doser som överstiger denna nivå (se avsnitt 5.1).

Hos patienter som behandlats med doser över 21 mg/kg bör dosreduktion i steg om 3,5 till 7 mg/kg övervägas när kontroll uppnåtts (t ex serumferritinnivåer persistent  $\leq 2\ 500\ \mu\text{g/l}$  och sjunkande med tiden). Hos patienter vilkas serumferritinnivå har nått målet (vanligtvis mellan 500 och 1 000 µg/l), bör stegvis dosminskning med 3,5 eller 7 mg/kg övervägas för att behålla serumferritinnivåer inom målintervallet och för att minska risken för över-kelatering. Om serumferritin genomgående ligger under 500 µg/l skall behandlingsavbrott övervägas (se avsnitt 4.4).

### *Icke transfusionsberoende talassemi*

Kelatbehandling bör endast initieras när det finns bevis för att ökad järninlagring föreligger (lever-järnkonzentration [LIC]  $\geq 5\ \text{mg/Fe/g}$  torrsvikt [dw] eller serumferritin konsekvent  $>800\ \mu\text{g/l}$ ). LIC är den föredragna bestämningsmetoden vid ökad järninlagring och bör användas där den finns tillgänglig. Försiktighet bör iaktas under kelatbehandling för att minimera risken för över-kelatering hos alla patienter (se avsnitt 4.4).

På grund av olika farmakokinetiska profiler behövs en 30 % lägre dos av EXJADE granulat jämfört med den rekommenderade dosen för EXJADE dispergerbara tabletter (se avsnitt 5.1).

Tabell 2 Rekommenderade doser för icke transfusionsberoende talassemi

	<b>Granulat</b>	<b>Järn-koncentration i lever (LIC)*</b>	<b>Serumferritin</b>
<b>Startdos</b>	<b>7 mg/kg/dag</b>	$\geq 5$ mg Fe/g dw	eller $>800$ $\mu\text{g/l}$
<b>Övervakning</b>			<b>Månatligen</b>
<b>Steg för dosjustering</b> (var 3-6:e månad)	<b>Ökning</b> 3,5 - 7 mg/kg/dag	$\geq 7$ mg Fe/g dw	eller $>2\ 000$ $\mu\text{g/l}$
	<b>Minskning</b> 3,5 - 7 mg/kg/dag	$<7$ mg Fe/g dw	eller $\leq 2\ 000$ $\mu\text{g/l}$
<b>Maxdos</b>	<b>14 mg/kg/dag</b> För vuxna		
	<b>7 mg/kg/dag</b> För pediatrika patienter		
	<b>7 mg/kg/dag</b> För både vuxna och pediatrika patienter	ej utvärderat	och $\leq 2\ 000$ $\mu\text{g/l}$
<b>Avbrott</b>		$<3$ mg Fe/g dw	eller $<300$ $\mu\text{g/l}$
<b>Åter-behandling</b>		<b>Rekommenderas ej</b>	

\*LIC är den föredragna metoden för att bestämma järnöverskott.

#### Startdos

Den rekommenderade initiala dygnsdosen av EXJADE granulat hos patienter med icke transfusionsberoende talassemi är 7 mg/kg kroppsvikt.

#### Dosjustering

Det rekommenderas att serumferritin kontrolleras varje månad för att utvärdera patientens svar på behandling och för att minimera risken för över-kelatering (se avsnitt 4.4). Efter var 3:e till 6:e månad av behandling, bör en dosökning i steg om 3,5 till 7 mg/kg övervägas om patientens LIC är  $\geq 7$  mg Fe/g torrsvikt, alternativt om serumferritinvärdet konsekvent är  $>2000$   $\mu\text{g/l}$  och inte visar på en nedåtgående trend samt att patienten tolererar läkemedlet väl. Doser av EXJADE granulat över 14 mg/kg rekommenderas inte eftersom det inte finns någon erfarenhet av doser över denna nivå hos patienter med icke transfusionsberoende talassemi.

Hos både pediatrika och vuxna patienter där LIC inte bedömdes och serumferritinnivån är  $\leq 2000$   $\mu\text{g/l}$ , bör dosen av EXJADE granulat inte överstiga 7 mg/kg.

För patienter där dosen ökades till  $>7$  mg/kg, rekommenderas en dosreduktion till 7 mg/kg eller mindre när LIC är  $<7$  mg Fe/g torrsvikt eller serumferritinnivån är  $\leq 2000$   $\mu\text{g/l}$ .

#### Behandlingsavbrott

Så snart en tillfredsställande järnnivå i kroppen har uppnåtts (LIC  $<3$  mg Fe/g torrsvikt eller serumferritinvärdet  $<300$   $\mu\text{g/l}$ ), bör behandlingen stoppas. Det finns ingen data tillgänglig om återbehandling hos patienter som reackumulerat järn efter att ha uppnått en tillfredsställande kroppsjärnnivå och därför kan inte återbehandling rekommenderas.

#### Särskilda grupper

##### Äldre patienter ( $\geq 65$ år)

Dosrekommendationerna för äldre patienter är desamma som beskrivits ovan. I kliniska studier var biverkningsfrekvensen högre hos äldre patienter än hos yngre patienter (särskilt diarré), varför de bör kontrolleras noggrant med avseende på biverkningar som kan kräva dosjustering.

### *Pediatrisk population*

Transfusionsberoende järninlagring:

Dosrekommendationerna för barn 2 till 17 år med ökad järninlagring av transfusion är de samma som för vuxna (se avsnitt 4.2). Det rekommenderas att serumferritin kontrolleras varje månad för att utvärdera patientens svar på behandling och för att minimera risken för över-kelatering (se avsnitt 4.4). Viktförändringar hos barn över tid måste beaktas när man beräknar dosen.

För barn med ökad järninlagring av transfusion i åldern mellan 2 och 5 år är exponeringen lägre än för vuxna (se avsnitt 5.2). Denna åldersgrupp kan därför behöva högre doser än vad som krävs för vuxna. Emellertid skall den initiala dosen vara samma som för vuxna, med efterföljande individuell titrering.

Icke transfusionsberoende talassemi:

Hos barn med icke transfusionsberoende talassemi, bör dosen av EXJADE granulat inte överstiga 7 mg/kg. Hos dessa patienter är tätare kontroller av LIC och serumferritin nödvändigt för att undvika överkelatering (se avsnitt 4.4). Utöver månatliga seruferritinutvärderingar, så bör LIC kontrolleras var tredje månad när serumferritin är  $\leq 800$   $\mu\text{g/l}$ .

Barn i åldern nyfödd till 23 månader:

Säkerhet och effekt för EXJADE för barn i åldern nyfödd till 23 månader har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

EXJADE har inte studerats på patienter med nedsatt njurfunktion och är kontraindicerad för patienter med skattat kreatininclearance  $< 60$  ml/min (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

EXJADE rekommenderas inte hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B), bör dosen reduceras markant följt av en gradvis ökning upp till en gräns på 50 % rekommenderad behandlingsdos för patienter med normal leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). EXJADE skall användas med försiktighet till sådana patienter. Leverfunktionen hos alla patienter bör kontrolleras innan behandlingsstart, varannan vecka under den första månaden och därefter varje månad (se avsnitt 4.4).

### Administreringsätt

För oral användning.

Granulatet ska administreras genom att strö hela dosen på mjuk mat, t.ex. yoghurt eller äppelmos (mosat äpple). Dosen bör tas omedelbart och fullständigt, och inte sparas för framtida bruk.

Den mjuka maten innehållande granulatet ska tas med eller utan en lätt måltid en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag (se avsnitt 4.5 och 5.2).

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kombination med andra järnkelatkomplexbildare då säkerheten för sådana kombinationer inte har fastställts (se avsnitt 4.5).

Patienter med skattat kreatininclearance  $< 60$  ml/min.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Njurfunktion

Deferasirox har enbart studerats hos patienter med serumkreatininvärden vars baslinje ligger inom det ålders- och könsrelaterade normalområdet.

Under kliniska studier höjdes serumkreatinin med >33% vid  $\geq 2$  på varandra tagna tillfällen, ibland över den övre gränsen för normalvärdet hos ca 36 % av patienterna. Detta var dosberoende. Hos ca 2/3 av patienterna där serumkreatinivärdena höjdes återgick dessa till under 33%-nivån utan dosjustering. Den återstående tredjedelen med förhöjda serumkreatinivärden svarade inte alltid vid dossänkning eller vid utsättande av läkemedlet. I vissa fall observerades endast en stabilisering av serumkreatinivärdena efter dossänkning. Fall med akut njursvikt har rapporterats efter att deferasirox börjat marknadsföras (se avsnitt 4.8). I vissa fall efter marknadsföring har försämring av njurfunktionen lett till njursvikt som krävt tillfällig eller bestående dialys.

Orsakerna till ökningen av serumkreatinin har inte klargjorts. Särskild uppmärksamhet skall därför ges för kontroll av serumkreatinin hos patienter som samtidigt får läkemedel som sänker njurfunktionen, samt hos patienter med höga doser deferasirox och/eller långsam transfusion (<7 ml/kg/månad av erythrocytkoncentrat eller <2 enheter/månad för vuxen). Samtidigt som man i kliniska studier inte observerat någon ökning av renala biverkningar efter dosupptrappning av EXJADE dispergerbara tabletter till doser över 30 mg/kg kan en ökad risk för renala biverkningar med granulat vid doser över 21 mg/kg inte uteslutas.

Det rekommenderas att man bestämmer serumkreatinin i dubbelprov före terapistart. **Serumkreatinin, kreatinin clearance** (beräknad med Cockcroft-Gault eller MDRD formeln hos vuxna och med Schwartz formeln hos barn) och/eller plasmacystatin C-nivåer **skall kontrolleras före behandling, varje vecka den första månaden efter terapistart eller efter ändrad behandling med EXJADE (inklusive byte av formulering) och därefter kontrolleras varje månad.** Patienter med tidigare uppkomna njurbesvär och patienter som får läkemedel som hämmar njurfunktionen har större risk för komplikationer. För att vidhålla adekvat hydrering krävs övervakning av patienter som får diarré och kräkning.

Rapporter om metabolisk acidosis som inträffat under behandling med deferasirox har förekommit efter marknadsföring. Majoriteten av dessa patienter hade nedsatt njurfunktion, renal tubulopati (Fanconi syndrom) eller diarré, eller tillstånd där syra-bas obalans är en känd komplikation. Syra-bas balansen bör övervakas efter kliniskt behov i dessa populationer. Avbrytande av EXJADE-behandlingen bör övervägas hos patienter som utvecklar metabolisk acidosis.

Efter marknadsgodkännandet har fall av allvarliga former av renal tubulopati (såsom Fanconi syndrom) och njursvikt associerat med förändringar i medvetandegrad i samband med hyperammonemisk encefalopati rapporterats hos patienter som behandlats med deferasirox, främst hos barn. Det rekommenderas att ta hyperammonemisk encefalopati i beaktande samt att mäta ammoniaknivåerna hos patienter som utvecklar förändringar i mental status utan uppenbar orsak under behandling med EXJADE.

**Tabell 3** Dosjustering och avbrytande av behandling för kontroll av njuren

	<b>Serum kreatinin</b>		<b>Kreatininclearance</b>
<b>Före behandlingsstart</b>	Två gånger (2x)	och	En gång (1x)
<b>Kontraindicerat</b>			<b>&lt;60 ml/min</b>
<b>Övervakning</b>			
- Första månaden efter behandlingsstart eller dosjustering (inklusive byte av formulering)	Varje vecka	och	Varje vecka
- Därefter	Månatligen	och	Månatligen
<b>Minskning av dygnsdosen med 7 mg/kg/dag (granulat), om följande renala parametrar observeras vid två på varandra följande besök och inte kan tillskrivas andra orsaker</b>			
Vuxna	>33% över genomsnittet före behandling	och	Minskning <LLN* (<90 ml/min)
Barn	>åldersanpassad ULN**	och/eller	Minskning <LLN* (<90 ml/min)
<b>Efter dosreduktion, avbryt behandlingen om</b>			
Vuxna och barn	förblir >33% över genomsnittet före behandling	och/eller	Minskning <LLN* (<90 ml/min)
*LLN: lower limit of the normal range, undre normalvärdesgräns **ULN: upper limit of the normal range, övre normalvärdesgräns			

När behandlingen kan återupptas efter att ha avbrutits beror på de individuella kliniska omständigheterna.

Dosreduktion eller utsättning kan också övervägas om avvikelser i nivåer av markörer för tubulär funktion tillstöter och/eller om kliniskt indicerat:

- Proteinuri (provtagning ska utföras innan behandling och därefter månatligen)
- Glykosuri hos icke-diabetiker och låga nivåer av serumkalium, fosfat, magnesium eller urat, fosfaturi, aminoaciduri (kontrollera efter behov).

Renal tubulopati har främst rapporterats hos barn och ungdomar med betatalassemi som behandlats med EXJADE.

Patienter ska hänvisas till njurspecialist och ytterligare specialistundersökningar (som njurbiopsi) kan övervägas om följande inträffar trots dosreduktion eller utsättning:

- Serumkreatinin kvarstår förhöjt och
- Ihållande avvikelse av någon annan markör för njurfunktion (t.ex. proteinuri, Fanconi syndrom).

## Leverfunktion

Förhöjda leverfunktionsvärden har setts hos patienter behandlade med deferasirox. Leversvikt, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats efter marknadsgodkännandet. Allvarliga former associerade med förändringar i medvetandegrad i samband med hyperammonemisk encefalopati kan förekomma hos patienter som behandlas med deferasirox, i synnerhet hos barn. Det rekommenderas att ta hyperammonemisk encefalopati i beaktande samt att mäta ammoniaknivåerna hos patienter som utvecklar förändringar i mental status utan uppenbar orsak under pågående behandling med Exjade. Det är viktigt att upprätthålla adekvat hydrering hos patienter som förlorat vätska såsom vid diarré eller kräkningar, i synnerhet hos barn med akut sjukdom. De flesta rapporterna om leversvikt gällde patienter med signifikant komorbiditet inklusive redan förekommande kroniska leversjukdomar (inklusive levercirrhos och hepatit C) samt multiorgansvikt. Deferasirox roll som bidragande eller försvårande faktor kan inte uteslutas (se avsnitt 4.8).

Det rekommenderas att serumtransaminaser, bilirubin och alkaliskt fosfatas kontrolleras innan behandling påbörjas, varannan vecka under den första månaden och månatligen därefter. Om det föreligger en ihållande och progressiv ökning av serumtransaminasnivåerna som inte kan tillskrivas andra orsaker skall EXJADE sättas ut. Så snart orsaken till de avvikande leverfunktionsproverna har klarlagts eller efter att de återgått till normala nivåer, kan försiktigt återupptagande av behandlingen med en lägre dos, följd av en successiv dosupptrappning, övervägas.

EXJADE rekommenderas inte för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 5.2).

Tabell 4 Sammanfattning av rekommenderade säkerhetskontroller

<b>Prov</b>	<b>Frekvens</b>
Serumkreatinin	Vid två tillfällen före behandling. Varje vecka under första behandlingsmånaden och efter dosändring (inklusive byte av formulering). Därefter månadsvis.
Kreatininclearance och/eller plasma cystatin C	Före behandling. Varje vecka under första behandlingsmånaden eller efter dosändring (inklusive byte av formulering). Därefter månadsvis.
Proteinuri	Före behandling. Därefter månadsvis.
Andra markörer för funktion i njurtubuli (såsom glukosuri hos icke-diabetiker och låga nivåer kalium, fosfat, magnesium eller urat i serum, fosfaturi, aminoaciduri)	Vid behov.
Serumtransaminaser, bilirubin, alkaliskt fosfatas	Före behandling. Varannan vecka under första behandlingsmånaden. Därefter månadsvis.
Hörsel- och synundersökning	Före behandling. Därefter årligen.
Kroppsvikt, längd och könsutveckling	Före behandling. Årligen hos barn och ungdomar.

Hos patienter med kort förväntad livslängd (t.ex. högrisk myelodysplastiskt syndrom), särskilt när komorbiditet kan öka risken för biverkningar, kan nyttan med EXJADE vara begränsad och vara lägre än riskerna. Som följd rekommenderas inte behandling med EXJADE till dessa patienter.

Försiktighet bör iakttas hos äldre patienter på grund av högre frekvens av biverkningar (särskilt diarré).

Data hos barn med icke transfusionsberoende talassemi är mycket begränsad (se avsnitt 5.1). Som en konsekvens, så bör EXJADE behandling kontrolleras ofta för att upptäcka biverkningar och för att följa järnbelastningen hos barn. Utöver detta, innan behandling av kraftigt ökade järninlagringar hos barn med en icke transfusionberoende talassemi med EXJADE, så bör läkaren vara medveten om att konsekvenserna av en långtidsexponering hos sådana patienter inte för närvarande är känt.

#### Magtarmkanalen

Uppkomst av sår samt blödning i övre magtarm-kanalen har rapporterats hos patienter, inklusive barn och ungdomar, som får deferasirox. Multipla sår har observerats hos vissa patienter (se avsnitt 4.8). Det har förekommit rapporter om magsår med perforation som komplikation. Även fall av gastrointestinal blödning med dödlig utgång har rapporterats, speciellt hos äldre patienter som hade hematologisk malignitet och/eller lågt antal trombocyter. Läkare och patienter bör alltid vara uppmärksamma på tecken och symtom på sår och blödningar i mage och tarm under behandling med EXJADE. I händelse av sår eller blödningar i mage och tarm ska behandling med EXJADE avslutas och ytterligare utredning och behandling måste omgående initieras. Försiktighet skall iakttas hos patienter som behandlas med EXJADE i kombination med substanser som har en känd ulcerogen potential, så som NSAID, kortikosteroider, eller orala bisfosfonater, hos patienter som får antikoagulantia och hos patienter med trombocytantal under  $50\ 000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/l$ ) (se avsnitt 4.5).

#### Hudsjukdomar

Hudutslag kan uppträda under EXJADE-behandling. I de flesta fall går utslaget över av sig självt. När behandlingsavbrott kan bli nödvändigt, kan behandlingen återupptas efter att utslaget har gått över, med en lägre dos följd av successiv dosupptrappning. I svåra fall kan detta återupptagande utföras i kombination med en kort period då oral steroid också ges. Allvarliga hudreaktioner (severe cutaneous reactions, SCARs) inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats. Vid misstanke om SCAR ska behandling med EXJADE avslutas omedelbart och inte återinföras. Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och övervakas noga.

#### Överkänslighetsreaktioner

Sällsynta fall av allvarliga överkänslighetsreaktioner (som anafylaxi och angioödem) har rapporterats hos patienter som får deferasirox, reaktionerna uppträdde i de flesta fallen inom den första månaden efter behandlingsstart (se avsnitt 4.8). Om sådana reaktioner inträffar skall EXJADE sättas ut och lämplig medicinsk behandling sättas in. På grund av risken för anafylaktisk chock ska deferasirox inte återinsättas till patienter som har fått en överkänslighetsreaktion (se avsnitt 4.3).

#### Syn och hörsel

Påverkan på hörsel (hörselnedsättning) och syn (linsgrumling) har rapporterats (se avsnitt 4.8). Hörsel- och synprovning (inklusive ögonbottenundersökning) rekommenderas före behandlingsstart och med jämna mellanrum därefter (var 12:e månad). Om störningar konstateras under behandlingen kan dosminskning eller behandlingsavbrott övervägas.

#### Blodsjukdomar

Det har förekommit rapporter efter marknadsföring om leukopeni, trombocytopeni eller pancytopeni (eller förvärring av dessa cytopenier) och förvärrad anemi hos patienter som behandlas med deferasirox. Flertalet av dessa patienter hade sedan tidigare hematologiska störningar som ofta är förknippade med benmärgssvikt. Dock kan en bidragande eller förvärrande roll inte uteslutas. Utsättande av behandlingen skall övervägas hos patienter som utvecklar oförklarlig cytopeni.

### Andra överväganden

Det rekommenderas att serumferritin kontrolleras varje månad i syfte att bedöma hur patienten svarar på terapin och för att undvika över-kelatering (se avsnitt 4.2). Dosreduktion eller tätare kontroller av njur- och leverfunktion samt serumferritinnivåer rekommenderas under behandlingsperioder med höga doser och när serumferritinnivåer ligger nära målintervall. Om serumferritin genomgående ligger under 500 µg/l (i transfusionsberoende järninlagring) eller under 300 µg/l (i icke transfusionsberoende talassemi), kan behandlingsavbrott övervägas.

Testresultaten för serumkreatinin, serumferritin och serumtransaminas skall sparas och bedömas regelbundet för att kunna se trender.

I två kliniska studier var varken tillväxt eller den sexuella utvecklingen påverkad hos barn som behandlats med deferasirox i upp till 5 år (se avsnitt 4.8). Som ett allmänt försiktighetsmått vid tillsyn av barn med transfusionsberoende järnöverskott skall kroppsvikt, längdtillväxt och sexuell utveckling kontrolleras före behandling och med jämna mellanrum (var 12:e månad).

Dysfunktion i hjärtat är en känd komplikation vid svår järninlagring. Vid långtidsbehandling med EXJADE skall hjärtats funktion undersökas hos patienter med svår järninlagring.

### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dospåse, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Säkerheten med deferasirox i kombination med andra järnkelatkomplexbildare har inte fastställts. Därför skall den inte kombineras med andra behandlingar med järnkelatkomplexbildare (se avsnitt 4.3).

### Interaktion med föda

Det fanns inga kliniskt relevanta förändringar i farmakokinetiken för deferasirox när EXJADE-granulat administrerades med mat. Även om det inte fanns någon signifikant effekt (ökning av graden av absorption AUC med 18-19 %, ingen förändring i  $C_{max}$ ) av en fettrik måltid på deferasirox farmakokinetik rekommenderas att deferasirox granulat tas antingen med eller utan lätt måltid (se avsnitt 5.2).

### Medel som kan minska den systemiska exponeringen för EXJADE

Deferasirox metabolism är beroende av UGT enzymer. I en studie på friska frivilliga, resulterade samtidig administrering av deferasirox (engångsdos på 30 mg/kg, dispergerbar tablett) och den potenta UGT-induceraren, rifampicin, (upprepad dos på 600 mg/dag) i en minskning av deferasiroxexponeringen med 55 % (90 % konfidensintervall: 37 % - 51 %). Därför kan samtidig användning av EXJADE med potenta UGT-inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, ritonavir) resultera i en minskning av effekten av EXJADE. Patientens serumferritin skall kontrolleras under och efter en sådan kombination och EXJADE-dosen justeras om nödvändigt.

I en mekanistisk studie med syfte att bestämma graden av enterohepatisk recirkulation minskade kolestyramin signifikant exponeringen av deferasirox (se avsnitt 5.2).

### Interaktion med midalozam och andra medel som metaboliseras av CYP3A4

I en studie på friska frivilliga resulterade samtidig administrering av deferasirox dispergerbara tabletter och midazolam (ett CYP3A4-typsubstrat) i en minskning av midazolamexponeringen med 17 % (90 % konfidensintervall: 8% - 26%). Kliniskt kan denna effekt bli mer uttalad. Därför, på grund av en eventuell minskning av effekt, bör försiktighet iaktas när deferasirox kombineras med substanser som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. ciklosporin, simvastatin, hormonella antikonceptionsmedel, bepridil, ergotamin).



#### Interaktion med repaglinid och andra medel som metaboliseras av CYP2C8

I en studie på friska frivilliga resulterade samtidig administrering av deferasirox som är en måttlig CYP2C8-hämmare (30 mg/kg/dag, dispergerbar tablett), med repaglinid, ett CYP2C8-substrat givet som engångsdos på 0,5 mg, i en ökning av repaglinids AUC och  $C_{max}$  cirka 2,3-faldigt (90 % konfidensintervall [2,03-2,63]) respektive 1,6-faldigt (90 % konfidensintervall [1,42-1,84]). Eftersom interaktionen inte har fastställts vid doser högre än 0,5 mg för repaglinid, bör samtidig användning av deferasirox med repaglinid undvikas. Om kombinationen är nödvändig, bör noggrann klinisk monitorering och blodglukos-monitorering utföras (se avsnitt 4.4). En interaktion mellan deferasirox och andra CYP2C8-substanser som paklitaxel kan inte uteslutas.

#### Interaktion med teofyllin och andra medel som metaboliseras av CYP1A2

I en studie på friska frivilliga resulterade samtidig administrering av deferasirox, CYP1A2-hämmare, (upprepad dos på 30 mg/kg/dag, dispergerbar tablett) och teofyllin, CYP1A2-substrat, (engångsdos på 120 mg) i en ökning av teofyllins AUC med 84 % (90 % konfidensintervall: 73 % till 95 %). Engångsdosens  $C_{max}$  påverkades inte, men en ökning av teofyllins  $C_{max}$  förväntas ske vid kronisk dosering. Därav kan en samtidig användning av deferasirox och teofyllin inte rekommenderas. Om deferasirox och teofyllin administreras samtidigt, bör teofyllins koncentration noga monitoreras och en dosreduktion övervägas. En interaktion mellan deferasirox och andra CYP1A2-substrat kan inte uteslutas. För substanser som huvudsakligen metaboliseras av CYP1A2 och har ett smalt terapeutiskt index (t.ex. klozapin, tizanidin), gäller samma rekommendationer som för teofyllin.

#### Övrig information

Samtidig administrering av deferasirox och aluminiuminnehållande antacidapreparat har inte formellt studerats. Även om deferasirox har lägre affinitet för aluminium än för järn rekommenderas det inte att deferasirox-granulat tas tillsammans med aluminiumhaltiga antacidapreparat.

Samtidig användning av deferasirox med substanser som har känd ulcerogen potential, så som NSAID (inklusive acetylsalicylsyra vid hög dosering), kortikosteroider eller orala bisfosfonater kan öka risken för gastrointestinal toxicitet (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av deferasirox med antikoagulantia kan också öka risken för gastrointestinal blödning. Noggrann klinisk monitorering krävs när deferasirox kombineras med dessa substanser.

Samtidig administrering av deferasirox och busulfan resulterade i en ökning av busulfanexponering (AUC), men mekanismen för interaktionen är oklar. Om möjligt bör farmakokinetiken (AUC, clearance) för en testdos av busulfan utvärderas för att möjliggöra dosjustering.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

För deferasirox saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier har visat vissa reproduktionstoxikologiska effekter i maternellt toxiska doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas att EXJADE används under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

EXJADE kan minska effekten av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.5). Kvinnor i fertil ålder rekommenderas att använda ytterligare eller alternativa icke hormonella preventivmetoder vid användning av EXJADE.

### Amning

I djurstudier framkom att deferasirox snabbt och i stor omfattning passerar över i modersmjölk. Ingen effekt på avkomman kunde konstateras. Det är inte känt om deferasirox passerar över i bröstmjölk hos människa. Amning medan man behandlas med EXJADE rekommenderas inte.

### Fertilitet

Fertilitetsdata för människa saknas. Hos djur fann man inga skadliga effekter avseende manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

EXJADE har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som drabbas av den mindre vanliga biverkningen yrsel skall iakttä försiktighet i samband med framförande av fordon eller användning av maskiner (se avsnitt 4.8).

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna under kronisk behandling i kliniska studier med deferasirox dispergerbara tabletter hos vuxna och barn är gastrointestinala besvär (främst illamående, kräkningar, diarré eller buksmärter) och hudutslag. Diarré rapporterades oftare hos barn i åldern 2 till 5 år och hos äldre patienter. Dessa biverkningar är dosberoende, mestadels lindriga till måttliga och i allmänhet övergående även om behandlingen fortsätter.

Under kliniska studier inträffade dosberoende ökning av serumkreatinin hos ca 36 % av patienterna., dock förblev värdet i de flesta fall inom normalintervallet. Minskning i genomsnittligt kreatininclearance har observerats hos både pediatrika och vuxna patienter med betatalassemi och ökad järninlagring under det första behandlingsåret, men det har visats att minskningen inte tilltar de följande åren, trots fortsatt behandling. Förhöjda levertransaminaser har rapporterats. En plan för regelbunden säkerhetsuppföljning av njur- och leverparametrar rekommenderas. Påverkan på hörsel (hörselnedsättning) och syn (linsgrumling) är mindre vanligt förekommande, och årliga kontroller rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Allvarliga hudreaktioner (SCARs) inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats vid användning av Exjade (se avsnitt 4.4).

### Lista i tabellform över biverkningarna

Biverkningar rangordnas nedan utifrån följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 5

<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Ingen känd frekvens:	Pancytopeni <sup>1</sup> , trombocytopeni <sup>1</sup> , förvärrad anemi <sup>1</sup> , neutropeni <sup>1</sup>
<b>Immunsystemet</b>	
Ingen känd frekvens:	Överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktiska reaktioner och angioödem) <sup>1</sup>
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Ingen känd frekvens:	Metabolisk acidosis <sup>1</sup>
<b>Psyksiska störningar</b>	
Mindre vanliga:	Ångest, sömnbesvär
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga:	Huvudvärk
Mindre vanliga:	Yrsel
<b>Ögon</b>	
Mindre vanliga:	Katarakt, makulopati
Sällsynta:	Opticusneurit
<b>Öron och balansorgan</b>	
Mindre vanliga:	Dövhet
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mindre vanliga:	Laryngeal smärta
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga:	Diarré, förstoppning, kräkningar, illamående, buksmärta, utspänd buk, dyspepsi
Mindre vanliga:	Gastrointestinal blödning, magsår (inklusive multipla sår), duodenalsår, gastrit
Sällsynta:	Esofagit
Ingen känd frekvens:	Gastrointestinal perforation <sup>1</sup> , akut pankreatit <sup>1</sup>
<b>Lever och gallvägar</b>	
Vanliga:	Transaminasstegring
Mindre vanliga:	Hepatit, gallstenslidande
Ingen känd frekvens:	Leversvikt <sup>1,2</sup>
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga:	Utslag, klåda
Mindre vanliga:	Pigmenteringsrubbnig
Sällsynta:	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Ingen känd frekvens:	Stevens-Johnsons syndrom <sup>1</sup> , hypersensitivitet, vaskulit <sup>1</sup> , urtikaria <sup>1</sup> , erythema multiforme <sup>1</sup> , alopeci <sup>1</sup> , toxisk epidermal nekrolys (TEN) <sup>1</sup>
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Mycket vanliga:	Ökning av blodkreatinin
Vanliga:	Proteinuri
Mindre vanliga:	Tubulär njursjukdom <sup>2</sup> (förvärvat Fanconi syndrom), glykosuri
Ingen känd frekvens:	Akut njursvikt <sup>1,2</sup> , tubulointerstitiell nefrit <sup>1</sup> , njursten <sup>1</sup> , tubulär nekros <sup>1</sup>
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mindre vanliga:	Feber, ödem, trötthet

<sup>1</sup> Biverkningar rapporterade efter marknadsföring. Dessa kommer från spontana rapporter för vilka det inte alltid är möjligt att beräkna tillförlitliga frekvenser eller fastsätta orsakssamband med läkemedlet.

<sup>2</sup> Allvarliga former associerade med förändringar av medvetandet i samband med hyperammonemisk encefalopati har rapporterats.

### Beskrivning av valda biverkningar

Gallstenar och liknande gallsjukdomar rapporterades hos omkring 2 % av patienterna. Förhöjda levertransaminaser rapporterades som en läkemedelsbiverkning hos 2 % av patienterna. Förhöjda transaminasvärden mer än 10 gånger den övre gränsen för normalområdet, tydande på hepatit, var mindre vanliga (0,3 %). Leversviktsfall, ibland med dödlig utgång, har rapporterats efter marknadsföring hos patienter behandlade med deferasirox (se avsnitt 4.4). Rapporter om metabolisk acidosis har förekommit efter marknadsföring. Majoriteten av dessa patienter hade nedsatt njurfunktion, renal tubulopati (Fanconi syndrom) eller diarré, eller tillstånd där syra-bas-obalans är en känd komplikation. (se avsnitt 4.4). Fall av allvarlig akut pankreatit observerades utan underliggande dokumenterade gallbesvär. Liksom vid behandling med andra järnkelatkomplexbildare har hörselnedsättning på höga frekvenser och linsgrumling (tidig katarakt) observerats som en mindre vanlig biverkan hos patienter behandlade med deferasirox (se avsnitt 4.4).

### Kreatininclearance vid transfusionsberoende järninlagring

I en retrospektiv metaanalys av 2102 vuxna och pediatrika betatalassemi patienter med transfusionsberoende järninlagring som behandlats med deferasirox dispergerbara tabletter i upp till fem år i två randomiserade och fyra öppna studier observerades en genomsnittlig minskning av kreatininclearance med 13,2 % hos vuxna patienter (95 % CI: -14,4% till -12,1 %, n=935) och 9,9 % (95 % CI: -11,1% till -8,6%, n=1142) hos pediatrika patienter under det första behandlingsåret . Hos 250 patienter som följdes i upp till fem år, observerades ingen ytterligare minskning av genomsnittliga nivåer av kreatininclearance.

### Klinisk studie på patienter med icke transfusionsberoende talassemi

I en 1-års studie på patienter med icke transfusionsberoende talassemi och ökad järninlagring (dispergerbara tabletter vid en dos om 10 mg/kg/dag) var de vanligaste biverkningarna som var relaterade till studieläkemedlet diarré (9,1 %), hudutslag (9,1 %) och illamående (7,3 %). Onormala värden av serumkreatinin och kreatininclearance rapporterades hos 5,5 % respektive 1,8 % av patienterna. Förhöjda levertransaminaser med mer än 2 gånger utgångsvärdet och 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet rapporterades hos 1,8 % av patienterna.

### Pediatrik population

I två kliniska studier var varken tillväxt eller den sexuella utvecklingen påverkad hos barn som behandlats med deferasirox i upp till 5 år (se avsnitt 4.4).

Diarré rapporterades oftare hos barn i åldern 2 till 5 år än hos äldre patienter.

Renal tubulopati har främst rapporterats hos barn och ungdomar med beta-talassemi som behandlats med deferasirox. I rapporter efter läkemedlets godkännande för marknadsföring förekom det en stor andel barn som hade drabbats av metabolisk acidosis i samband med Fanconi syndrom.

Akut pankreatit har rapporterats, främst hos barn och ungdomar.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

## **4.9 Överdoser**

Tidiga tecken på akut överdosering är effekter på mag- och tarmkanalen såsom buksmärta, diarré, illamående och kräkningar. Lever- och njursjukdomar har rapporterats, inklusive fall av förhöjda leverenzym och förhöjt kreatinin som återgått efter behandlingen avbrutits. En felaktigt administrerad singeldos om 90 mg/kg ledde till Fanconis syndrom som avklingade efter behandling.

Det finns ingen specifik antidot för deferasirox. Standardprocedurer för hantering av överdosering kan vara indicerat samt symtomatisk behandling enligt vad som är medicinskt lämpligt.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid järnförgiftning, ATC-kod V03AC03

#### Verkningsmekanism

Deferasirox är en oralt aktiv kelatkomplexbildare med hög selektivitet för järn (III). Det är en tridentat ligand som binder järn med hög affinitet i förhållandet 2:1. Deferasirox främjar utsöndringen av järn, huvudsakligen i feces. Deferasirox har låg affinitet för zink och koppar och orsakar inte konstant låga serumnivåer av dessa metaller.

#### Farmakodynamisk effekt

I en metabolismstudie avseende järnbalansen hos vuxna talassemipatienter med ökad järninlagring ledde deferasirox i en dygnsdosering av 10, 20 och 40 mg/kg (dispergerbar tablett) till en genomsnittlig nettoutsöndring av 0,119; 0,329 respektive 0,445 mg Fe/kg kroppsvikt/dag.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska effektstudier genomfördes med EXJADE dispergerbara tabletter (benämns nedan som 'deferasirox'). Jämfört med den dispergerbara tablettformuleringen av deferasirox är dosen av deferasirox granulat 34 % lägre än dosen av deferasirox dispergerbara tabletter, avrundad till närmaste hela tablett (se avsnitt 5.2).

Deferasirox har undersökts på 411 vuxna (ålder  $\geq 16$  år) och 292 barn (ålder 2 till  $< 16$  år) med kroniskt ökad järninlagring på grund av blodtransfusioner. Av de pediatrika patienterna var 52 i åldern 2 till 5 år. Till de bakomliggande tillstånden som krävde transfusionsbehandling hörde betatalassemi, sicklecellanemi och andra medfödda och förvärvade anemier (myelodysplastiska syndrom [MDS], Blackfan–Diamonds syndrom, aplastisk anemi och andra mycket sällsynta anemier).

Daglig behandling med deferasirox dispergerbar tablett i doser på 20 och 30 mg/kg i ett år hos vuxna och barn med frekventa transfusioner och med betatalassemi ledde till att indikatorer på totalt kroppsjärn gick ned. Sålunda minskade järnkonzentrationen i levern med omkring -0,4 respektive -8,9 mg Fe/g lever (biopsi, torrsvikt (dw)) i genomsnitt, och serumferritin minskade med omkring -36 respektive -926  $\mu\text{g/l}$  i genomsnitt. Vid samma doser var kvoterna för järnutsöndringen: järnintaget 1,02 (vilket indikerar nettobalans för järn) respektive 1,67 (vilket indikerar nettobortskaffande av järn). Deferasirox medförde liknande behandlingssvar hos patienter med ökad järninlagring på grund av andra anemier. Dygnsdoser på 10 mg/kg (dispergerbar tablett) i ett år kunde bibehålla nivåerna för leverjärn och serumferritin och leda till nettobalans av järn hos patienter som får oregelbundna transfusioner eller som får utbytestransfusioner. Serumferritin som bestämdes vid månatliga kontroller återspeglade förändringar i järnkonzentrationen i levern, vilket tyder på att trender i serumferritinnivån kan användas för att följa terapivaret. Begränsade kliniska data (29 patienter med normal hjärtfunktion vid studiestart) från undersökning med MRT tyder på att behandling med deferasirox 10-30 mg/kg/dag (dispergerbar tablett) i 1 år också kan minska järnnivåerna i hjärtat (i genomsnitt ökade MRT T2\* från 18,3 till 23,0 millisekunder).

I den primära analysen av den jämförande pivotala studien hos 586 patienter med betatalassemi och transfusionsberoende järninlagring kunde man ej visa att deferasirox dispergerbar tablett inte var sämre än (non-inferiority) deferoxamin vid analys av hela patientgruppen. Det föreföll utifrån en post-hoc analys av studien att subgruppen med patienter som hade leverjärnkonzentration  $\geq 7$  mg Fe/g torrsvikt behandlade med deferasirox dispergerbar tablett (20 och 30 mg/kg) eller deferoxamin (35 -  $\geq 50$  mg/kg), att kriterierna för non-inferiority uppnåddes. Däremot kunde hos patienter med järnkonzentration  $< 7$  mg Fe/g torrsvikt i levern behandlade med deferasirox dispergerbar tablett (5 och 10 mg/kg) eller deferoxamin (20 -  $\geq 35$  g/kg), inte non-inferiority fastställas beroende på oproportionerlig dosering av de två kelatkomplexbildarna. Denna obalans inträffade därför att patienter behandlade med deferoxamin tilläts kvarstå på den dos de hade innan studiestart även om den var högre än den i protokollet specificerade dosen. I denna pivotala studie deltog 56 patienter under 6 år, 28 av dem fick deferasirox dispergerbar tablett.

Det föreföll utifrån prekliniska och kliniska studier att deferasirox dispergerbara tabletter var lika verksamt som deferoxamin när det gavs i doser om 2:1 (d.v.s. en deferasirox dispergerbar tablett dos som är numeriskt hälften av deferoxamindosen). För deferasirox granulat, kan ett dosförhållande på 3:1 antas (dvs. en dos av deferasirox granulat är numeriskt en tredjedel av deferoxamindosen). Emellertid var inte denna dosrekommendation prospektivt utvärderad i den kliniska studien.

Hos patienter med olika typer av svår anemi eller sickelcellanemi, med leverjärnkonzentration  $\geq 7$  mg Fe/g torrsvikt, gavs deferasirox dispergerbar tablett i doser på upp till 20 och 30 mg/kg som ledde till en sänkning av leverjärnkonzentration och serumferritin som var jämförbar med vad som erhöles hos patienter med betatalassemi.

En placebokontrollerad randomiserad studie genomfördes på 225 patienter med MDS (Låg/Int-1 risk) och transfusionsberoende järninlagring. Resultaten av studien tyder på att deferasirox har en positiv inverkan på "event-free survival" (EFS, ett sammansatt resultatmått inkluderande icke-dödliga hjärt- eller leverhändelser) och serumferritinnivåer. Säkerhetsprofilen var överensstämmande med tidigare studier hos vuxna patienter med MDS.

I en 5-årig observationsstudie där 267 barn i åldern 2 till <6 år (vid inskrivning) och med transfusionsberoende hemosideros fick deferasirox, sågs ingen kliniskt betydelsefull skillnad i säkerhets- och tolerabilitetsprofilen för Exjade jämfört med den vuxna och äldre pediatrika populationen. Detta inkluderar ökning av serumkreatinin  $>33$  % och över den övre gränsen för normalvärdet vid  $\geq 2$  på varandra följande tillfällen (3,1 %), och höjning av alaninaminotransferas (ALAT) mer än 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet (4,3 %). Enskilda händelser av ökning av ALAT och aspartat aminotransferas (ASAT) rapporterades i 20,0 % respektive 8,3 % av de 145 patienter som fullföljde studien.

I en studie för att utvärdera säkerheten av deferasirox filmdragerade och dispergerbara tabletter behandlades 173 vuxna och pediatrika patienter med transfusionsberoende talassemi eller myelodysplastiskt syndrom under 24 veckor. En jämförbar säkerhetsprofil för filmdragerade och dispergerbara tabletter observerades.

En öppen 1:1 randomiserad studie genomfördes hos 224 pediatrika patienter i åldern 2 till <18 år med transfusionsberoende anemi och järninlagring för att utvärdera följsamhet till behandling, effekt och säkerhet av deferasirox med formuleringen granulat jämfört med formuleringen dispergerbar tablett. Majoriteten av patienterna i studien (142, 63,4%) hade betatalassemi major, 108 (48,2%) av patienterna var naiva vad gäller behandling med järnkelatkomplexbildare (medianålder 2 år, 92,6% i åldern 2 till <10 år) och 116 (51,8%) var tidigare behandlade med järnkelatkomplexbildare (medianålder 7,5 år, 71,6% i åldern 2 till <10 år) av vilka 68,1% hade fått deferasirox. I den primära analysen gjord på naiva patienter efter 24 veckors behandling var graden av följsamhet 84,26% i armen med deferasirox granulat respektive 86,84% i armen med deferasirox dispergerbara tabletter utan någon statistisk signifikant skillnad. I likhet fanns det ingen statistisk signifikant skillnad i genomsnittliga förändringar från baslinjen i serumferritin (SF) värden mellan de två behandlingsarmarna (-171,52  $\mu\text{g/l}$  [95% KI: -517,40, 174,36] för dispergerbara tabletter [DT] och 4,84  $\mu\text{g/l}$  [95% KI: -333,58, 343,27] för granulatformuleringen, skillnad i medeltal [granulat – DT] 176,36  $\mu\text{g/l}$  [95% KI: -129,00, 481,72], tvåsidigt p-värde = 0,25). Slutsatsen i studien var att följsamheten och effekten inte skilde sig åt mellan behandlingsarmarna med deferasirox granulat och deferasirox dispergerbara tabletter vid olika tidpunkter (24 och 48 veckor). Säkerhetsprofilen var överlag jämförbar mellan beredningsformerna granulat och dispergerbar tablett.

Hos patienter med icke transfusionsberoende talassemi och ökad järninlagring, utvärderades behandlingen med deferasirox dispergerbar tablett i en 1-årig, randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie. Studien jämförde effekten av de två olika deferasirox dispergerbara tablettregimerna (startdoser på 5 och 10 mg/kg/dag, 55 patienter i varje arm) och av matchande placebo (56 patienter). Studien inkluderade 145 vuxna och 21 barn patienter. De primära effektparametrarna var ändringen i leverjärnkonzentration (LIC) från baslinjen efter 12 månader med behandling. En av de sekundära effektparametrarna var ändringen av serumferritin mellan baslinjen och den fjärde/övre fjärdedelen. Vid startdoser på 10 mg/kg/dag, så gav deferasirox dispergerbara tablett EXJADE en minskning i indikatorer för totalt kroppsjärn. I genomsnitt, minskade leverjärnkonzentrationen med 3,80 mg Fe/g dw hos patienter som behandlats med deferasirox dispergerbar tablett (startdos 10 mg/kg/dag) och ökade med 0,38 mg Fe/g dw hos patienter som behandlats med placebo ( $p < 0,001$ ). I genomsnitt, minskade serumferritin med 222,0 µg/l hos patienter som behandlats med deferasirox dispergerbar tablett (startdos 10 mg/kg/dag) och ökade med 115 µg/l hos patienter som behandlats med placebo ( $p < 0,001$ ).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

EXJADE granulat har uppvisat högre biotillgänglighet jämfört med Exjade dispergerbara tablett. Efter anpassning av styrkan var granulatet (4 x 90 mg) ekvivalent med den dispergerbara tablett (500 mg) med avseende på den genomsnittliga arean under plasmakonzentrationskurvan (AUC) under fastebetingelser.  $C_{max}$  ökade med 34 % (90% KI: 27,9 % - 40,3 %); men en klinisk exponering/respons analys visade inga belägg för kliniskt relevanta effekter av en sådan ökning.

### Absorption

Deferasirox (dispergerbar tablett) absorberas efter oral administrering med en mediantid till maximal plasmakonzentration ( $t_{max}$ ) på omkring 1,5 till 4 timmar. Den absoluta biotillgängligheten (AUC) för deferasirox (dispergerbar tablett) är omkring 70 % jämfört med en intravenös dos. Den absoluta biotillgängligheten av beredningsformen granulat har inte fastställts. Biotillgängligheten för deferasirox granulat var 52 % högre än den med dispergerbara tablett.

En studie på föda-effekt som omfattade administrering av granulatet till friska frivilliga under fastebetingelser och med en fettsnål (fettinnehåll = cirka 30 % kalorier) eller fettrik (fettinnehåll >50 % kalorier) måltid indikerade att AUC och  $C_{max}$  minskade något efter en måltid med lågt fettinnehåll (med 10 % respektive 11 %). Efter en fettrik måltid ökade enbart AUC lätt (med 18 %). När granulatet administrerades med äppelmos eller yoghurt var en föda-effekt obefintlig.

### Distribution

Deferasirox är i mycket hög grad (99 %) bundet till plasmaproteiner, nästan uteslutande till serumalbumin, och har en liten distributionsvolym på ungefär 14 liter hos vuxna.

### Metabolism

Glukuronidering är den främsta metaboliseringsvägen för deferasirox, med efterföljande utsöndring via gallan. Dekonjugering av glukuronider i tarmen och efterföljande återupptag (enterohepatisk recirkulation) är ett sannolikt förlopp: i en studie på friska frivilliga resulterade administrering av kolestyramin efter en enkeldos deferasirox i en 45 % minskning i exponering (AUC) av deferasirox.

Deferasirox genomgår huvudsakligen glukuronidering med UGT1A1 och i mindre utsträckning med UGT1A3. CYP450-katalyserad (oxidativ) metabolism av deferasirox förefaller vara av mindre betydelse hos människa (omkring 8 %). Ingen inhibition av deferasiroxmetabolismen av hydroxiurea observerades *in vitro*.

### Eliminering

Deferasirox och dess metaboliter utsöndras främst i feces (84 % av dosen). Den renala utsöndringen av deferasirox och dess metaboliter är mycket liten (8 % av dosen). Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden ( $t_{1/2}$ ) varierade mellan 8 och 16 timmar. Transportproteinerna MRP2 och MXR (BCRP) är involverade i utsöndringen av deferasirox via gallan.

### Linjäritet/icke-linjäritet

$C_{\max}$  och  $AUC_{0-24h}$  för deferasirox ökar i det närmaste linjärt med dosen under steady-stateförhållanden. Vid upprepad dosering ökade exponeringen med en ackumuleringsfaktor av 1,3 till 2,3.

### Patientkaraktäristika

#### *Barn*

Den totala exponeringen hos ungdomar (12 till  $\leq 17$  år) och barn (2 till  $< 12$  år) för deferasirox efter en- och flera doser var lägre än för vuxna patienter. Hos barn yngre än 6 år var exponeringen omkring 50 % lägre än för vuxna. Eftersom doseringen är individuellt anpassad mot bakgrund av behandlingssvaret förväntas detta inte ha några kliniska konsekvenser.

#### *Kön*

Kvinnor har något lägre clearance (med 17,5 %) för deferasirox jämfört med män. Eftersom doseringen är individuellt anpassad mot bakgrund av behandlingssvaret förväntas detta inte ha några kliniska konsekvenser.

#### *Äldre patienter*

Farmakokinetiken för deferasirox har inte studerats hos äldre patienter (65 år eller äldre).

#### *Nedsatt njur- eller leverfunktion*

Farmakokinetiken för deferasirox har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiken för deferasirox påverkades inte av levertransaminsnivåer på upp till 5 gånger den övre gränsen för normalområdet.

I en klinisk studie med enkeldoser på 20 mg/kg deferasirox dispergerbara tabletter ökade den genomsnittliga exponeringen med 16 % hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) och med 76 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) jämfört med patienter med normal leverfunktion. Genomsnittligt  $C_{\max}$  för deferasirox hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion ökade med 22 %. Exponeringen ökade 2,8-faldigt hos en patient med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. De huvudsakliga fynden var njurtoxicitet och linsgrumling (katarakt). Liknande resultat observerades hos nyfödda och unga djur. Njurtoxiciteten anses främst bero på järndeprivation hos djur som inte sedan tidigare hade ökad järninlagring.

Test av gentoxicitet *in vitro* var negativa (Ames test, kromosomavvikelsestest) medan deferasirox i letala doser orsakade bildning av mikrokärnor *in vivo* i benmärgen men inte i levern hos råttor utan ökad järninlagring. Inga sådana effekter observerades hos råttor som i förväg fått ökad järninlagring. Deferasirox var inte karcinogent när det gavs till råttor i en 2-årsstudie och transgena p53+/- heterozygota möss i en 6-månaders studie.

Potentialen för reproduktionstoxicitet bedömdes hos råttor och kaniner. Deferasirox var inte teratogent men gav upphov till ökad frekvens av skelettvariationer och dödfödda ungar hos råttor i höga doser, vilka var starkt toxiska för moderdjur utan ökad järninlagring. Deferasirox hade inga andra effekter på fertilitet eller reproduktion.



## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mikrokristallin cellulosa  
Krospovidon  
Povidon  
Magnesiumstearat  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Polaxamer

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Dospåsar av polyetentereftalat (PET)/Aluminium/polyeten (PE) folie

Förpackningar med 30 dospåsar.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

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

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 28 augusti 2006

Datum för den senaste förnyelsen: 18 april 2016

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

EXJADE 90 mg, 180 mg och 360 mg filmdragerade tabletter

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

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

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

EXJADE 90 mg, 180 mg och 360 mg granulat i dospåse

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

### **• Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan lansering av EXJADE i respektive medlemsstat måste innehavaren av marknadsföringstillståndet komma överens med den nationella behöriga myndigheten om innehållet och formatet av utbildningsmaterialet, inklusive medie för kommunikation, distributionsvägar och eventuella andra aspekter av programmet.

Utbildningsprogrammet syftar till att informera sjukvårdspersonal och patienter för att minimera riskerna för:

- Bristande följsamhet till dosering och biologisk monitorering
- Risk för medicineringsfel på grund av byte mellan EXJADE filmdragerade tabletter/granulat och generiska versioner av deferasirox dispergerbara tabletter.

Risken för medicineringsfel beror på byte mellan EXJADE filmdragerade tabletter/granulat och generiska formuleringar av deferasirox dispergerbara tabletter tillgängliga på marknaden från olika innehavare av marknadsföringstillstånd, risken beror på tillgängligheten av dessa beredningsformer på nationell nivå. Innehavaren av marknadsföringstillståndet ska i varje medlemsstat där EXJADE marknadsförs, säkerställa att sjukvårdspersonal och patienter som förväntas förskriva, fördela och använda EXJADE förses med följande utbildningspaket för de tillgängliga formuleringarna (Exjade filmdragerade tabletter och Exjade granulat) för alla indikationer:

- Utbildningsmaterial för läkare
- Patientinformationspaket

Ytterligare utbildningsmaterial bör distribueras återkommande, i synnerhet efter väsentliga säkerhetsändringar av produktinformationen som motiverar uppdateringar av utbildningsmaterialet.

Innehavaren av marknadsföringstillståndet ska använda tydliga ytterkartonger, blister och tabletter för formuleringarna (filmdragerade tabletter och granulat).

Utbildningsmaterialet för läkaren skall innehålla:

- Produktresumén
- Guide för hälso- och sjukvårdspersonal (vilken även innehåller en checklista för förskrivare)

**Guiden för hälso- och sjukvårdspersonal** ska innehålla följande viktiga information beroende på samexistensen av deferasirox beredningsformer på nationell nivå:

- Beskrivning av tillgängliga deferasirox beredningsformer (EXJADE filmdragerade tabletter och granulat) i EU.
  - Olika doseringsregimer
  - Olika administreringsbetingelser
- Dosomvandlingstabell för EXJADE filmdragerade tabletter/granulat och EXJADE dispergerbara tabletter som referens för byte mellan EXJADE filmdragerade tabletter/granulat och generiska versioner av deferasirox dispergerbara tabletter.
- De rekommenderade doserna och reglerna för att starta en behandling
- Behovet av övervakning av serumferritin varje månad
  
- Att deferasirox kan orsaka ökning av serumkreatinin hos vissa patienter
  - Behovet av övervakning av serumkreatinin
    - Vid två tillfällen innan behandling initieras
    - Varje vecka under den första månaden efter behandlingsstart eller efter ändrad behandling
    - Månadsvis därefter
  - Behovet av sänkning av dos med 7 mg/kg då serumkreatinin ökar:
    - Vuxna: >33% över baslinjen och kreatinin clearance <LLN (90 ml/min)
    - Barn: antingen >ULN eller kreatinin clearance sjunker <LLN vid två på varandra tillfällen.
  - Behovet av att avbryta behandling efter dosreduktion om serumkreatinin ökar:
    - Vuxna och barn: kvarstår >33% över baslinjen och kreatinin clearance <LLN (90 ml/min)
  - Behovet av att överväga njurbiopsi:
    - När serumkreatinin är förhöjt och om något annat onormalt har upptäckts (proteinuri, tecken på Fanconi syndrom)
- Vikten av att mäta kreatinin clearance
- Kort översikt av metoder för att mäta kreatinin clearance
- Att förhöjning av serumtransaminaser kan ske hos patienter behandlade med EXJADE
  - Behovet av leverfunktionstest innan förskrivning och därefter månadsvis eller oftare om det är kliniskt motiverat
  - Inte förskriva till patienter med förekommande svår leversjukdom
  - Behovet av att avbryta behandling om ständig och progressiv ökning av leverenzymers ses.
- Behov av årlig hörsel- och ögonkontroll
- Behovet av en riktlinjetabell med markerade värden innan behandlingsstart av serumkreatinin, kreatinin clearance, proteinuri, leverenzym, ferritin, lik denna:

Innan behandlingsstart	
Serumkreatinine vid dag - X	Värde 1
Serumkreatinine vid dag - Y	Värde 2

X och Y är de dagar (skall bestämmas) när värdena innan behandlingsstart skall tas.

- En varning om risken för över-kelatering och behovet av täta kontroller av serumferritinnivåer samt njur- och leverfunktion.
- Reglerna för dosjustering under behandling och behandlingsavbrott när målkoncentrationen för serumferritin +/- järn i levern har nåtts.
- Rekommendationer för behandling av icke transfusionberoende talassemi (NTDT):
  - Information att endast en behandlingsomgång föreslås för NTDT patienter
  - En varning om nödvändigheten av tätare kontroller av järnkonzentrationen i levern och serumferritin hos barn
  - En varning om de för närvarande okända säkerhetskONSEKVENSERNA av långtidsbehandling hos barn och behovet att upptäcka biverkningar.

**Informationspaketet för patienter ska innehålla:**

- Bipacksedel
- Patientguide

Patientguiden skall innehålla följande viktiga uppgifter:

- Information om nödvändigheten av regelbundna kontroller och när dessa skall göras, av serumkreatinin, kreatinin clearance, proteinuri, leverenzym, ferritin
- Information om att njurbiopsi kan övervägas vid signifikant onormala förändringar i njuren
- Tillgänglighet till flera orala beredningsformer (t.ex. filmdragerade tabletter, granulat och generiska former av deferasirox dispergerbara tabletter) och de viktigaste skillnaderna mellan dem (dvs. annan doseringsregim, olika administreringsbetingelser, särskilt med mat)

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): Med syfte att utvärdera långvarig exponering och säkerhet av deferasirox dispergerbara och filmdragerade tabletter ska innehavaren av marknadsföringstillståndet genomföra en observationell kohort studie, enligt ett protokoll överenskommet med CHMP, på pediatrika patienter med icke transfusionsberoende talassemi över 10 års ålder för vilka deferoxamin är kontraindicerat eller otillräckligt. Den kliniska studierapporten ska lämnas in senast	Juli 2025

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**



## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Exjade 90 mg filmdragerade tabletter

deferasirox

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 90 mg deferasirox.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter

90 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Exjade 90 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**  
**YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK (INKLUSIVE BLUE BOX)**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Exjade 90 mg filmdragerade tabletter

deferasirox

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

Varje tablett innehåller 90 mg deferasirox.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

Multipack: 300 (10 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/06/356/013

300 (10 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Exjade 90 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN  
INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Exjade 90 mg filmdragerade tabletter  
deferasirox

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

Varje tablett innehåller 90 mg deferasirox.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter. Del av multipack. Får ej säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/06/356/013

300 (10 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Exjade 90 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Exjade 90 mg filmdragerade tabletter  
deferasirox

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Exjade 180 mg filmdragerade tabletter

deferasirox

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 180 mg deferasirox.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter

90 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Exjade 180 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN  
YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK (INKLUSIVE BLUE BOX)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Exjade 180 mg filmdragerade tabletter  
deferasirox

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

Varje tablett innehåller 180 mg deferasirox.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

Multipack: 300 (10 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/06/356/016

300 (10 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Exjade 180 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN  
INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Exjade 180 mg filmdragerade tabletter  
deferasirox

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

Varje tablett innehåller 180 mg deferasirox.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter. Del av multipack. Får ej säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/06/356/016

300 (10 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Exjade 180 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Exjade 180 mg filmdragerade tabletter  
deferasirox

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Exjade 360 mg filmdragerade tabletter

deferasirox

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 360 mg deferasirox.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter

90 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/06/356/017	30 filmdragerade tabletter
EU/1/06/356/018	90 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Exjade 360 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN  
YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK (INKLUSIVE BLUE BOX)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Exjade 360 mg filmdragerade tabletter  
deferasirox

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

Varje tablett innehåller 360 mg deferasirox.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

Multipack: 300 (10 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/06/356/019

300 (10 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Exjade 360 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN  
INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Exjade 360 mg filmdragerade tabletter  
deferasirox

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

Varje tablett innehåller 360 mg deferasirox.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter. Del av multipack. Får ej säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/06/356/019

300 (10 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Exjade 360 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Exjade 360 mg filmdragerade tabletter  
deferasirox

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Exjade 90 mg granulat i dospåse  
deferasirox

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje dospåse innehåller 90 mg deferasirox.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Granulat i dospåse

30 dospåsar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/06/356/020      30 dospåsar

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Exjade 90 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE FÖRPACKNINGAR**

**DOSPÅSAR**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Exjade 90 mg granulat  
deferasirox  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

162 mg

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Exjade 180 mg granulat i dospåse  
deferasirox

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje dospåse innehåller 180 mg deferasirox.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Granulat i dospåse

30 dospåsar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/06/356/021      30 dospåsar

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Exjade 180 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE FÖRPACKNINGAR**

**DOSPÅSAR**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Exjade 180 mg granulat  
deferasirox  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

324 mg

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Exjade 360 mg granulat i dospåse  
deferasirox

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje dospåse innehåller 360 mg deferasirox.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Granulat i dospåse

30 dospåsar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/06/356/022      30 dospåsar

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Exjade 360 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE FÖRPACKNINGAR**

**DOSPÅSAR**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Exjade 360 mg granulat  
deferasirox  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

648 mg

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**



## **Bipacksedel: Information till användaren**

**EXJADE 90 mg filmdragerade tabletter**  
**EXJADE 180 mg filmdragerade tabletter**  
**EXJADE 360 mg filmdragerade tabletter**  
deferasirox

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

### **Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats endast åt dig eller ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad EXJADE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar EXJADE
3. Hur du tar EXJADE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur EXJADE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad EXJADE är och vad det används för**

##### **Vad EXJADE är**

EXJADE innehåller en aktiv substans som kallas deferasirox. Det är en järnkelatkomplexbildare vilket är ett läkemedel som används för att avlägsna ett överskott av järn från kroppen (även kallat ökad järninlagring). Det fångar upp och avlägsnar överskottsjärnet, vilket därefter i huvudsak utsöndras i avföringen.

##### **Vad EXJADE används för**

Upprepade blodtransfusioner kan vara nödvändiga för patienter med olika typer av anemi, (t.ex. talassaemi, sicklecellanemi eller myelodysplastiska syndrom (MDS)). Upprepade blodtransfusioner kan dock ge upphov till en ansamling av överskottsjärn. Det beror på att blod innehåller järn samt att din kropp inte har något naturligt sätt att avlägsna det järnöverskott du får genom dina blodtransfusioner. Hos patienter med icke-transfusionsberoende talassemi-syndrom kan järnöverskott utvecklas med tiden, främst orsakat av ökat upptag av järn vid födointag och en effekt av lågt antal blodkroppar. Med tiden kan järnöverskottet skada viktiga organ, t.ex. levern och hjärtat. Läkemedel som kallas *järnkelatkomplexbildare* används för att avlägsna järnöverskottet och minska risken för att det ska orsaka organskada.

EXJADE används för att behandla kroniskt järnöverskott orsakad av upprepade blodtransfusioner hos patienter med betatalassemi från 6 års ålder och uppåt.

EXJADE kan också användas för att behandla kroniskt ökad järninlagring när desferoxamin behandling inte kan användas eller är olämplig för patienter med betatalassemi med järnöverskott orsakad av få blodtransfusioner, hos patienter med andra typer av anemier och för barn i åldern mellan 2 och 5 år.

EXJADE kan också användas när deferoxaminbehandling är kontraindicerat eller otillräcklig för att behandla patienter som är 10 år och äldre med ökad järninlagring relaterad till deras talassemi-syndrom, men som inte är transfusionsberoende.

## 2. Vad du behöver veta innan du tar EXJADE

### Ta inte EXJADE

- om du är allergisk mot deferasirox eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om detta gäller dig, **tala om det för din läkare innan du börjar ta EXJADE**. Om du tror att du kan vara allergisk, rådfråga din läkare.
- om du har en måttlig eller svår njursjukdom
- om du samtidigt tar andra läkemedel mot järnöverskott.

### EXJADE rekommenderas inte

- om du är i ett avancerat stadium av myelodysplastiskt syndrom (MDS; minskad produktion av blodkroppar i benmärgen) eller har avancerad cancer.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar **EXJADE**:

- om du har en njur- eller leversjukdom.
- om du har en hjärtsjukdom orsakad av ökad järninlagring.
- om du märker en markant minskning av din urinmängd (tecken på njurproblem).
- om du får allvarliga utslag, eller får svårt att andas och yrsel eller svullnad huvudsakligen i ansiktet eller halsen (tecken på svår allergisk reaktion, se även avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").
- om du upplever en kombination av något av följande symtom: hudutslag, röd hud, blåsbildning på läpparna, i ögon eller mun, fjällande hud, hög feber, influensaliknande symtom, förstörade lymfkörtlar (tecken på allvarlig hudreaktion, se även avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").
- om du upplever en kombination av dåsighet, smärta i övre högra delen av buken, gulfärgning eller ökad gulfärgning av huden eller ögonen och mörk urin (tecken på leverproblem).
- om du upplever svårigheter att tänka, minnas information eller lösa problem, är mindre alert eller upplever nedsatt medvetandegrad, känner dig mycket sömnig med låg energi (tecken på hög nivå av ammoniak i blodet, vilket kan vara förenat med lever- eller njurproblem, se även avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").
- om du kräks blod och/eller har svart avföring.
- om du ofta får buksmärter, särskilt efter att du har ätit något eller har tagit EXJADE.
- om du ofta får halsbränna.
- om du har låga nivåer av blodplättar eller vita blodkroppar i ditt blodprov.
- om du har dimsyn.
- om du har diarré eller kräkningar.

Om något av detta gäller dig, tala genast om det för din läkare.

### Kontroll av din EXJADE-behandling

Du kommer med jämna mellanrum att få lämna blod- och urinprover under behandlingens gång. Med hjälp av dessa kommer man att kunna kontrollera mängden järn i din kropp (nivån av *ferritin* i blodet) för att se hur bra EXJADE fungerar. Blodproverna gör också att man kan följa din njurfunktion (nivån av kreatinin i blodet, om det finns protein i urinen) och leverfunktion (nivån av transaminaser i blodet). Din läkare kan kräva att du ska genomgå en njurbiopsi, om han/hon misstänker betydande njurskada. Du kommer att genomgå MRI-undersökningar (Magnetisk Resonanstomografi-undersökningar) för att bestämma mängden järn i din lever. Din läkare kommer att väga in resultatet på dessa blodprover i ställningstagandet till den dosen av EXJADE som är lämpligast för dig och för att avgöra när du ska sluta ta EXJADE.

Din syn och hörsel kommer att testas varje år under behandlingen som en försiktighetsåtgärd.

## **Andra läkemedel och EXJADE**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Dessa omfattar särskilt:

- andra järnkelatkomplexbildare som inte får tas med EXJADE.
- antacida (läkemedel som används för att behandla halsbränna) som innehåller aluminium vilka inte ska tas vid samma tid på dagen som EXJADE.
- ciklosporin (används för att förebygga att kroppen stöter bort ett transplanterat organ eller för andra tillstånd som reumatoid artrit eller atopisk dermatit),
- simvastatin (används för att sänka kolesterol),
- vissa smärtstillande läkemedel eller inflammationsdämpande läkemedel (t. ex. acetylsalicylsyra, ibuprofen, kortikosteroider)
- orala bisfosfonater (används för att behandla benskörhet),
- blodförtunnande läkemedel (används för att förebygga eller behandla blodproppar),
- hormonella antikonceptionsmedel (läkemedel för födelsekontroll),
- bepridil, ergotamin (används för att behandla hjärtproblem och migrän),
- repaglinid (används för att behandla diabetes),
- rifampicin (används för att behandla tuberkulos),
- fenytoin, fenobarbital, karbamazepin (används för att behandla epilepsi),
- ritonavir (används vid behandling av HIV-infektion),
- paklitaxel (används vid cancerbehandling),
- teofyllin (används vid behandling av respiratoriska sjukdomar såsom astma),
- klozapin (används vid behandling av psykiska sjukdomar såsom schizofreni),
- tizanidin (används som muskelrelaxerande),
- kolestyramin (används för att sänka kolesterolnivåerna i blodet),
- busulfan (används som behandling före transplantation för att förstöra den ursprungliga benmärgen innan transplantationen),
- midazolam (används för att lindra ångest och/eller sömnproblem).

Vid användning av några av dessa läkemedel kan ytterligare tester behövas för övervakning av blodnivåer.

## **Äldre personer (från 65 år och uppåt)**

EXJADE kan användas av personer över 65 år och i samma dosering som för andra vuxna. Äldre patienter kan få fler biverkningar (särskilt diarré) än yngre patienter. De bör kontrolleras noggrant av sin läkare för biverkningar som kan kräva dosjustering.

## **Barn och ungdomar**

EXJADE kan användas av ungdomar och barn, 2 år och uppåt, som får regelbundna blodtransfusioner samt av ungdomar och barn, 10 år och uppåt, som inte får regelbundna blodtransfusioner. I takt med att patienten växer kommer läkaren att justera dosen.

EXJADE rekommenderas inte till barn yngre än 2 år.

## **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare innan du tar detta läkemedel.

EXJADE rekommenderas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Om du för närvarande använder hormonellt preventivmedel för att förhindra att du blir gravid, bör du använda ytterligare ett preventivmedel eller en annan typ av preventivmedel (t ex kondom), eftersom EXJADE kan minska effekten av hormonella preventivmedel.

Amning rekommenderas inte under behandling med EXJADE.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Om du känner dig yr efter att ha tagit EXJADE, kör inte bil och använd inte heller verktyg eller maskiner förrän du känner dig som vanligt igen.

### **EXJADE innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du tar EXJADE**

Behandlingen med EXJADE kommer att övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av ökad järninlagring orsakad av blodtransfusioner.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Hur mycket EXJADE du ska ta**

Dosen EXJADE är relaterad till den enskilda patientens kroppsvikt. Din läkare kommer att räkna ut vilken dos du behöver och tala om för dig hur många tabletter du ska ta varje dag.

- Den vanliga dygnsdosen för EXJADE filmdragerade tabletter i början av behandlingen för patienter som får regelbundna blodtransfusioner är 14 mg per kg kroppsvikt. En högre eller lägre startdos kan rekommenderas av din läkare mot bakgrund av behandlingsbehoven i just ditt fall.
- Den vanliga dygnsdosen för EXJADE filmdragerade tabletter i början av behandlingen för patienter som inte får regelbundna blodtransfusioner är 7 mg per kg kroppsvikt.
- Beroende på hur du svarar på behandlingen kan din läkare senare justera din behandling till en högre eller lägre dos.
- Den rekommenderade dagliga maxdosen för EXJADE filmdragerade tabletter är:
  - 28 mg per kg kroppsvikt för patienter som får regelbundna blodtransfusioner,
  - 14 mg per kg kroppsvikt för vuxna patienter som inte får regelbundna blodtransfusioner och,
  - 7 mg per kg kroppsvikt för barn och ungdomar som inte får regelbundna blodtransfusioner.

I vissa länder kan deferasirox också finnas tillgängligt som dispergerbara tabletter gjorda av andra tillverkare. Om du byter från sådana dispergerbara tabletter till EXJADE filmdragerade tabletter kommer din dos att ändras. Din läkare kommer beräkna vilken dos du behöver och tala om för dig hur många filmdragerade tabletter du ska ta varje dag.

### **När du ska ta EXJADE**

- Ta EXJADE en gång per dag, varje dag, vid omkring samma tid varje dag tillsammans med vatten.
- Ta EXJADE filmdragerade tabletter på fastande mage eller tillsammans med en lättare måltid. Om du tar EXJADE vid samma tid varje dag hjälper det dig också att komma ihåg när du ska ta dina tabletter.

För patienter som inte kan svälja hela tabletter, kan EXJADE filmdragerade tabletter krossas och tas genom att strö hela dosen på mjuk mat såsom yoghurt eller äppelmos (mosat äpple). Maten bör intas omedelbart och fullständigt. Förvara den inte för framtida bruk.

### **Hur länge du ska ta EXJADE**

**Fortsätt ta EXJADE varje dag så länge som din läkare anger.** Detta är en långtidsbehandling som kanske behöver fortgå i månader eller år. Din läkare kommer med jämna mellanrum att kontrollera ditt tillstånd för att se att behandlingen har avsedd effekt (se också avsnitt 2: ”Kontroll av din EXJADE-behandling”).

Om du har frågor kring hur länge du ska fortsätta ta EXJADE, tala med din läkare.

#### **Om du har tagit för stor mängd av EXJADE**

Om du har tagit för mycket EXJADE, eller om någon annan av misstag har fått i sig dina tabletter, kontakta omedelbart läkare eller sjukhus för att få råd. Visa förpackningen med tabletterna för läkaren. Du kan behöva komma under omedelbar vård. Du kan få symtom såsom buksmärta, diarré, illamående och kräkningar eller njur- eller leverpåverkan som kan vara allvarliga.

#### **Om du har glömt att ta EXJADE**

Om du missar en dos, ta den så snart du kommer på det samma dag. Ta nästa dos som planerat. Ta inte dubbel dos nästa dag för att kompensera för glömd tablett/glömda tabletter.

#### **Om du slutar att ta EXJADE**

Sluta inte ta EXJADE annat än om din läkare säger till dig att göra det. Om du slutar ta tabletterna kommer överskottsjärnet inte längre att avlägsnas från din kropp (se också ovan avsnittet "Hur länge du ska ta EXJADE").

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Merparten av biverkningarna är lindriga till måttliga och försvinner i allmänhet efter några dagars till några veckors behandling.

#### **Vissa biverkningar kan vara allvarliga och då behövs omedelbar läkarvård.**

*Dessa biverkningar är mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) eller sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare).*

- Om du får svåra utslag, eller svårt att andas blir yr eller svullnar framför allt i ansikte och i hals (tecken på allvarlig allergisk reaktion).
- Om du upplever en kombination av något av följande symtom: hudutslag, röd hud, blåsbildning på läpparna, i ögon eller mun, fjällande hud, hög feber, influensaliknande symtom, förstörade lymfkörtlar (tecken på allvarliga hudreaktioner),
- Om du märker en markant minskning av din urinmängd (tecken på njurproblem),
- Om du upplever en kombination av dåsighet, smärta i övre högra delen av buken, gulfärgning eller ökad gulfärgning av huden eller ögonen och mörk urin (tecken på leverproblem),
- Om du upplever svårigheter att tänka, minnas information eller lösa problem, är mindre alert eller upplever nedsatt medvetandegrad, känner dig mycket sömnig med låg energi (tecken på hög nivå av ammoniak i blodet, vilket kan vara förenat med lever- eller njurproblem och leda till en förändring i din hjärnfunktion),
- Om du kräks blod och/eller har svart avföring,
- Om du ofta får buksmärter, särskilt efter att du har ätit något eller har tagit EXJADE,
- Om du ofta får halsbränna,
- Om du upplever synrubbingar,
- Om du upplever svår smärta i övre delen av magen (inflammation i bukspottkörteln),

**sluta ta detta läkemedel och tala om det för din läkare omedelbart.**

#### **Vissa biverkningar kan utveckla sig till att bli allvarliga.**

*Dessa biverkningar är mindre vanliga.*

- Om du får suddig eller oklar syn,
- Om du börjar höra sämre,

**tala om det för din läkare så snart som möjligt.**

## **Andra biverkningar**

*Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare).*

- Påverkar njurfunktionstester.

*Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).*

- Besvär från mag–tarmkanalen, t.ex. illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor, gasbildning, förstoppning, matsmältningsbesvär
- Utslag
- Huvudvärk
- Påverkade leverfunktionstester
- Klåda
- Påverkade urinprov (protein i urinen)

Om du drabbas av någon av dessa biverkningar i uttalad form, tala om det för din läkare.

*Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).*

- Yrsel
- Feber
- Ont i halsen
- Svullna armar eller ben
- Färgförändringar i huden
- Oro
- Sömnstörning
- Trötthet

Om du drabbas av någon av dessa biverkningar i uttalad form, tala om det för din läkare.

**Har rapporterats** (förekommer hos ett okänt antal användare).

- En minskning av antalet celler som är inblandade i blodkoagulering (trombocytopeni), i antalet röda blodceller (förvärrad blodbrist), i antalet vita blodceller (neutropeni) eller i antalet av alla typer av blodceller (pancytopeni)
- Håravfall
- Njursten
- Låg urinproduktion
- Magsår eller sår i tarmen som kan vara smärtsamt och orsaka illamående
- Allvarlig smärta i övre delen av magen (pankreatit)
- Onormala nivåer av syra i blodet

## **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i Appendix V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur EXJADE ska förvaras**

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på blistret och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Använd inte förpackning som är skadad eller förefaller ha öppnats tidigare.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är deferasirox.

Varje filmdragerad tablett av EXJADE 90 mg innehåller 90 mg deferasirox.

Varje filmdragerad tablett av EXJADE 180 mg innehåller 180 mg deferasirox.

Varje filmdragerad tablett av EXJADE 360 mg innehåller 360 mg deferasirox.

Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, kros повідon, повідon, magnesiumstearat, kiseldioxid (kolloidal, vattenfri) och polaxamer. Tablettens filmdragering innehåller: hypromellos, titandioxid (E171), makrogol (4000), talk, indigo karmin-aluminiumlack (E132).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

EXJADE tillhandahålls som filmdragerade tabletter. De filmdragerade tabletterna är ovala och bikonvexa.

- EXJADE 90 mg filmdragerad tablett är ljusblå och märkt med "90" på ena sidan och med "NVR" på andra sidan.
- EXJADE 180 mg filmdragerad tablett är mellanblå och märkt med "180" på ena sidan och med "NVR" på andra sidan.
- EXJADE 360 mg filmdragerad tablett är mörkblå och märkt med "360" på ena sidan och med "NVR" på andra sidan.

Varje blisterförpackning innehåller 30 eller 90 filmdragerade tabletter. Multipack innehåller 300 (10 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter.

Evetuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar och styrkor att finnas tillgängliga i ditt land.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

Novartis Farma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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



**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>

## Bipacksedel: Information till användaren

**EXJADE 90 mg granulat i dospåse**  
**EXJADE 180 mg granulat i dospåse**  
**EXJADE 360 mg granulat i dospåse**  
deferasirox

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

### **Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats endast åt dig eller ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad EXJADE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar EXJADE
3. Hur du tar EXJADE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur EXJADE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad EXJADE är och vad det används för**

##### **Vad EXJADE är**

EXJADE innehåller en aktiv substans som kallas deferasirox. Det är en järnkelatkomplexbildare vilket är ett läkemedel som används för att avlägsna ett överskott av järn från kroppen (även kallat ökad järninlagring). Det fångar upp och avlägsnar överskottsjärnet, vilket därefter i huvudsak utsöndras i avföringen.

##### **Vad EXJADE används för**

Upprepade blodtransfusioner kan vara nödvändiga för patienter med olika typer av anemi, (t.ex. talassaemi, sicklecellanemi eller myelodysplastiska syndrom (MDS)). Upprepade blodtransfusioner kan dock ge upphov till en ansamling av överskotts järn. Det beror på att blod innehåller järn samt att din kropp inte har något naturligt sätt att avlägsna det järnöverskott du får genom dina blodtransfusioner. Hos patienter med icke-transfusionsberoende talassemi-syndrom kan järnöverskott utvecklas med tiden, främst orsakat av ökat upptag av järn vid födointag och en effekt av lågt antal blodkroppar. Med tiden kan järnöverskottet skada viktiga organ, t.ex. levern och hjärtat. Läkemedel som kallas *järnkelatkomplexbildare* används för att avlägsna järnöverskottet och minska risken för att det ska orsaka organskada.

EXJADE används för att behandla kroniskt järnöverskott orsakad av upprepade blodtransfusioner hos patienter med betatalassemi från 6 års ålder och uppåt.

EXJADE kan också användas för att behandla kroniskt ökad järninlagring när desferoxamin behandling inte kan användas eller är olämplig för patienter med betatalassemi med järnöverskott orsakad av få blodtransfusioner, hos patienter med andra typer av anemier och för barn i åldern mellan 2 och 5 år.

EXJADE kan också användas när deferoxaminbehandling är kontraindicerat eller otillräcklig för att behandla patienter som är 10 år och äldre med ökad järninlagring relaterad till deras talassemi-syndrom, men som inte är transfusionsberoende.

## 2. Vad du behöver veta innan du tar EXJADE

### Ta inte EXJADE

- om du är allergisk mot deferasirox eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om detta gäller dig, **tala om det för din läkare innan du börjar ta EXJADE**. Om du tror att du kan vara allergisk, rådfråga din läkare.
- om du har en måttlig eller svår njursjukdom
- om du samtidigt tar andra läkemedel mot järnöverskott.

### EXJADE rekommenderas inte

- om du är i ett avancerat stadium av myelodysplastiskt syndrom (MDS; minskad produktion av blodkroppar i benmärgen) eller har avancerad cancer.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar EXJADE:

- om du har en njur- eller leversjukdom.
- om du har en hjärtsjukdom orsakad av ökad järninlagring.
- om du märker en markant minskning av din urinmängd (tecken på njurproblem).
- om du får allvarliga utslag, eller får svårt att andas och yrsel eller svullnad huvudsakligen i ansiktet eller halsen (tecken på svår allergisk reaktion, se även avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").
- om du upplever en kombination av något av följande symtom: hudutslag, röd hud, blåsbildning på läpparna, i ögon eller mun, fjällande hud, hög feber, influensaliknande symtom, förstörade lymfkörtlar (tecken på allvarlig hudreaktion, se även avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").
- om du upplever en kombination av dåsighet, smärta i övre högra delen av buken, guldfärgning eller ökad guldfärgning av huden eller ögonen och mörk urin (tecken på leverproblem).
- om du upplever svårigheter att tänka, minnas information eller lösa problem, är mindre alert eller upplever nedsatt medvetandegrad, känner dig mycket sömnig med låg energi (tecken på hög nivå av ammoniak i blodet, vilket kan vara förenat med lever- eller njurproblem, se även avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").
- om du kräks blod och/eller har svart avföring.
- om du ofta får buksmärter, särskilt efter att du har ätit något eller har tagit EXJADE.
- om du ofta får halsbränna.
- om du har låga nivåer av blodplättar eller vita blodkroppar i ditt blodprov.
- om du har dimsyn.
- om du har diarré eller kräkningar.

Om något av detta gäller dig, tala genast om det för din läkare.

### Kontroll av din EXJADE-behandling

Du kommer med jämna mellanrum att få lämna blod- och urinprover under behandlingens gång. Med hjälp av dessa kommer man att kunna kontrollera mängden järn i din kropp (nivån av *ferritin* i blodet) för att se hur bra EXJADE fungerar. Blodproverna gör också att man kan följa din njurfunktion (nivån av kreatinin i blodet, om det finns protein i urinen) och leverfunktion (nivån av transaminaser i blodet). Din läkare kan kräva att du ska genomgå en njurbiopsi, om han/hon misstänker betydande njurskada. Du kommer att genomgå MRI-undersökningar (Magnetisk Resonanstomografi-undersökningar) för att bestämma mängden järn i din lever. Din läkare kommer att väga in resultatet på dessa blodprover i ställningstagandet till den dosen av EXJADE som är lämpligast för dig och för att avgöra när du ska sluta ta EXJADE.

Din syn och hörsel kommer att testas varje år under behandlingen som en försiktighetsåtgärd.

## **Andra läkemedel och EXJADE**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Dessa omfattar särskilt:

- andra järnkelatkomplexbildare som inte får tas med EXJADE.
- antacida (läkemedel som används för att behandla halsbränna) som innehåller aluminium vilka inte ska tas vid samma tid på dagen som EXJADE.
- ciklosporin (används för att förebygga att kroppen stöter bort ett transplanterat organ eller för andra tillstånd som reumatoid artrit eller atopisk dermatit),
- simvastatin (används för att sänka kolesterol),
- vissa smärtstillande läkemedel eller inflammationsdämpande läkemedel (t. ex. acetylsalicylsyra, ibuprofen, kortikosteroider)
- orala bisfosfonater (används för att behandla benskörhet),
- blodförtunnande läkemedel (används för att förebygga eller behandla blodproppar),
- hormonella antikonceptionsmedel (läkemedel för födelsekontroll),
- bepridil, ergotamin (används för att behandla hjärtproblem och migrän),
- repaglinid (används för att behandla diabetes),
- rifampicin (används för att behandla tuberkulos),
- fenytoin, fenobarbital, karbamazepin (används för att behandla epilepsi),
- ritonavir (används vid behandling av HIV-infektion),
- paklitaxel (används vid cancerbehandling),
- teofyllin (används vid behandling av respiratoriska sjukdomar såsom astma),
- klozapin (används vid behandling av psykiska sjukdomar såsom schizofreni),
- tizanidin (används som muskelrelaxerande),
- kolestyramin (används för att sänka kolesterolnivåerna i blodet),
- busulfan (används som behandling före transplantation för att förstöra den ursprungliga benmärgen innan transplantationen),
- midazolam (används för att lindra ångest och/eller sömnsvårigheter).

Vid användning av några av dessa läkemedel kan ytterligare tester behövas för övervakning av blodnivåer.

## **Äldre personer (från 65 år och uppåt)**

EXJADE kan användas av personer över 65 år och i samma dosering som för andra vuxna. Äldre patienter kan få fler biverkningar (särskilt diarré) än yngre patienter. De bör kontrolleras noggrant av sin läkare för biverkningar som kan kräva dosjustering.

## **Barn och ungdomar**

EXJADE kan användas av ungdomar och barn, 2 år och uppåt, som får regelbundna blodtransfusioner samt av ungdomar och barn, 10 år och uppåt, som inte får regelbundna blodtransfusioner. I takt med att patienten växer kommer läkaren att justera dosen.

EXJADE rekommenderas inte till barn yngre än 2 år.

## **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare innan du tar detta läkemedel.

EXJADE rekommenderas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Om du för närvarande använder hormonellt preventivmedel för att förhindra att du blir gravid, bör du använda ytterligare ett preventivmedel eller en annan typ av preventivmedel (t ex kondom), eftersom EXJADE kan minska effekten av hormonella preventivmedel.

Amning rekommenderas inte under behandling med EXJADE.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Om du känner dig yr efter att ha tagit EXJADE, kör inte bil och använd inte heller verktyg eller maskiner förrän du känner dig som vanligt igen.

### **EXJADE innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dospåse, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du tar EXJADE**

Behandlingen med EXJADE kommer att övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av ökad järninlagring orsakad av blodtransfusioner.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Hur mycket EXJADE du ska ta**

Dosen EXJADE är relaterad till den enskilda patientens kroppsvikt. Din läkare kommer att räkna ut vilken dos du behöver och tala om för dig hur många dospåsar du ska ta varje dag.

- Den vanliga dygnsdosen för EXJADE granulat i början av behandlingen för patienter som får regelbundna blodtransfusioner är 14 mg per kg kroppsvikt. En högre eller lägre startdos kan rekommenderas av din läkare mot bakgrund av behandlingsbehoven i just ditt fall.
- Den vanliga dygnsdosen för EXJADE granulat i början av behandlingen för patienter som inte får regelbundna blodtransfusioner är 7 mg per kg kroppsvikt.
- Beroende på hur du svarar på behandlingen kan din läkare senare justera din behandling till en högre eller lägre dos.
- Den rekommenderade dagliga maxdosen för EXJADE granulat är:
  - 28 mg per kg kroppsvikt för patienter som får regelbundna blodtransfusioner,
  - 14 mg per kg kroppsvikt för vuxna patienter som inte får regelbundna blodtransfusioner och,
  - 7 mg per kg kroppsvikt för barn och ungdomar som inte får regelbundna blodtransfusioner.

I vissa länder kan deferasirox också finnas tillgängligt som dispergerbara tabletter gjorda av andra tillverkare. Om du byter från sådana dispergerbara tabletter till EXJADE granulat kommer din dos att ändras. Din läkare kommer beräkna vilken dos du behöver och tala om för dig hur många dospåsar av granulat du ska ta varje dag.

### **När du ska ta EXJADE**

- Ta EXJADE en gång per dag, varje dag, vid omkring samma tid varje dag.
- Ta EXJADE granulat antingen med eller utan en lättare måltid.

Om du tar EXJADE vid samma tid varje dag hjälper det dig också att komma ihåg när du ska ta ditt läkemedel.

EXJADE granulat ska tas genom att strö hela dosen på mjuk mat såsom yoghurt eller äppelmos (mosat äpple). Maten bör intas omedelbart och fullständigt. Förvara den inte för framtida bruk.

### **Hur länge du ska ta EXJADE**

**Fortsätt ta EXJADE varje dag så länge som din läkare anger.** Detta är en långtidsbehandling som kanske behöver fortgå i månader eller år. Din läkare kommer med jämna mellanrum att kontrollera ditt tillstånd för att se att behandlingen har avsedd effekt (se också avsnitt 2: ”Kontroll av din EXJADE-behandling”).

Om du har frågor kring hur länge du ska fortsätta ta EXJADE, tala med din läkare.

### **Om du har tagit för stor mängd av EXJADE**

Om du har tagit för mycket EXJADE, eller om någon annan av misstag har fått i sig ditt granulat, kontakta omedelbart läkare eller sjukhus för att få råd. Visa förpackningen med granulatet för läkaren. Du kan behöva komma under omedelbar vård. Du kan få symtom såsom buksmärta, diarré, illamående och kräkningar eller njur- eller leverpåverkan som kan vara allvarliga.

### **Om du har glömt att ta EXJADE**

Om du missar en dos, ta den så snart du kommer på det samma dag. Ta nästa dos som planerat. Ta inte dubbel dos nästa dag för att kompensera för det glömda granulatet.

### **Om du slutar att ta EXJADE**

Sluta inte ta EXJADE annat än om din läkare säger till dig att göra det. Om du slutar ta tablettorna kommer överskottsjärnet inte längre att avlägsnas från din kropp (se också ovan avsnittet "Hur länge du ska ta EXJADE").

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Merparten av biverkningarna är lindriga till måttliga och försvinner i allmänhet efter några dagars till några veckors behandling.

### **Vissa biverkningar kan vara allvarliga och då behövs omedelbar läkarvård.**

*Dessa biverkningar är mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) eller sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare).*

- Om du får svåra utslag, eller svårt att andas blir yr eller svullnar framför allt i ansikte och i hals (tecken på allvarlig allergisk reaktion).
  - Om du upplever en kombination av något av följande symtom: hudutslag, röd hud, blåsbildning på läpparna, i ögon eller mun, fjällande hud, hög feber, influensaliknande symtom, förstörade lymfkörtlar (tecken på allvarliga hudreaktioner),
  - Om du märker en markant minskning av din urinmängd (tecken på njurproblem),
  - Om du upplever en kombination av dåsighet, smärta i övre högra delen av buken, guldfärgning eller ökad guldfärgning av huden eller ögonen och mörk urin (tecken på leverproblem),
  - Om du upplever svårigheter att tänka, minnas information eller lösa problem, är mindre alert eller upplever nedsatt medvetandegrad, känner dig mycket sömning med låg energi (tecken på hög nivå av ammoniak i blodet, vilket kan vara förenat med lever- eller njurproblem och leda till en förändring i din hjärnfunktion),
  - Om du kräks blod och/eller har svart avföring,
  - Om du ofta får buksmärter, särskilt efter att du har ätit något eller har tagit EXJADE,
  - Om du ofta får halsbränna,
  - Om du upplever synrubbingar,
  - Om du upplever svår smärta i övre delen av magen (inflammation i bukspottkörteln),
- sluta ta detta läkemedel och tala om det för din läkare omedelbart.**

### **Vissa biverkningar kan utveckla sig till att bli allvarliga.**

*Dessa biverkningar är mindre vanliga.*

- Om du får suddig eller oklar syn,
- Om du börjar höra sämre,

**tala om det för din läkare så snart som möjligt.**

## **Andra biverkningar**

*Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare).*

- Påverkar njurfunktionstester.

*Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).*

- Besvär från mag–tarmkanalen, t.ex. illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor, gasbildning, förstoppning, matsmältningsbesvär
- Utslag
- Huvudvärk
- Påverkade leverfunktionstester
- Klåda
- Påverkade urinprov (protein i urinen)

Om du drabbas av någon av dessa biverkningar i uttalad form, tala om det för din läkare.

*Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).*

- Yrsel
- Feber
- Ont i halsen
- Svullna armar eller ben
- Färgförändringar i huden
- Oro
- Sömnstörning
- Trötthet

Om du drabbas av någon av dessa biverkningar i uttalad form, tala om det för din läkare.

**Har rapporterats** (förekommer hos ett okänt antal användare).

- En minskning av antalet celler som är inblandade i blodkoagulering (trombocytopeni), i antalet röda blodceller (förvärrad blodbrist), i antalet vita blodceller (neutropeni) eller i antalet av alla typer av blodceller (pancytopeni)
- Håravfall
- Njursten
- Låg urinproduktion
- Magsår eller sår i tarmen som kan vara smärtsamt och orsaka illamående
- Allvarlig smärta i övre delen av magen (pankreatit)
- Onormala nivåer av syra i blodet

## **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i Appendix V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur EXJADE ska förvaras**

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på dospåsen och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Använd inte förpackning som är skadad eller förefaller ha öppnats tidigare.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är deferasirox.

Varje dospåse av EXJADE 90 mg granulat innehåller 90 mg deferasirox.

Varje dospåse av EXJADE 180 mg granulat innehåller 180 mg deferasirox.

Varje dospåse av EXJADE 360 mg granulat innehåller 360 mg deferasirox.

Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, kros повідон, повідон, magnesiumstearat kiseldioxid (kolloidal, vattenfri) och polaxamer.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

EXJADE granulat tillhandahålls som vitt till nästan vitt granulat i dospåsar.

Varje förpackning innehåller 30 dospåsar.

Eventuellt kommer inte alla styrkor att finnas tillgängliga i ditt land.

### Innehavare av godkännande för försäljning

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

### Tillverkare

Novartis Farma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 489 98 28

#### **Česká republika**

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

#### **Danmark**

Novartis Healthcare A/S

Tlf: +45 39 16 84 00

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH

Tel: +49 911 273 0

#### **Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal

Tel: +372 66 30 810

#### **Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas

Tel: +370 5 269 16 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Magyarország**

Novartis Hungária Kft.

Tel.: +36 1 457 65 00

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +356 2122 2872

#### **Nederland**

Novartis Pharma B.V.

Tel: +31 88 04 52 555

#### **Norge**

Novartis Norge AS

Tlf: +47 23 05 20 00



**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>