Novartis Pharma EXJADE® Filmtabletten

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EXJADE® 90 mg Filmtabletten
EXJADE® 180 mg Filmtabletten
EXJADE® 360 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

EXJADE 90 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 90 mg Deferasirox.

EXJADE 180 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 180 mg Deferasirox.

EXJADE 360 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 360 mg Deferasirox.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

EXJADE 90 mg Filmtabletten
Hellblaue, ovale, bikonvexe Filmtablette mit abgerundeten Kanten und Prägung (NVR auf einer Seite und 90 auf der anderen Seite). Ungefähre Maße der Tablette 10,7 mm × 4,2 mm.

EXJADE 180 mg Filmtabletten
Mittelblaue, ovale, bikonvexe Filmtablette mit abgerundeten Kanten und Prägung (NVR auf einer Seite und 180 auf der anderen Seite). Ungefähre Maße der Tablette 14 mm × 5,5 mm.

EXJADE 360 mg Filmtabletten
Dunkelblaue, ovale, bikonvexe Filmtablette mit abgerundeten Kanten und Prägung (NVR auf einer Seite und 360 auf der anderen Seite). Ungefähre Maße der Tablette 17 mm × 6,7 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

EXJADE ist angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (≥ 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat) bei Patienten mit Beta-Thalassämia major im Alter von 6 Jahren und älter.

EXJADE ist auch angezeigt zur Behandlung der chronischen, transfusionsbedingten Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei folgenden Patientengruppen kontraindiziert oder unangemessen ist:
- bei Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (≥ 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat),
- bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren oder älter mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund seltener Transfusionen (< 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat),
- bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren und älter mit anderen Anämien.

EXJADE ist auch angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen im Alter von 10 Jahren und älter, die eine Chelat-Therapie benötigen, kontraindiziert oder unangemessen ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit EXJADE sollte von Ärzten eingeleitet und fortgeführt werden, die Erfahrung mit der Behandlung der chronischen Eisenüberladung haben.

Dosierung

Transfusionsbedingte Eisenüberladung und nicht-transfusionsabhängige Thalassämie-Syndrome erfordern unterschiedliche Dosierungen. Alle Ärzte, die EXJADE verschreiben möchten, müssen sicherstellen, dass sie das Schulungsmaterial für Ärzte (Leitfaden für Ärzte sowie die dazugehörige Checkliste) erhalten haben und mit diesem vertraut sind.

Transfusionsbedingte Eisenüberladung

Die Dosierung (in mg/kg Körpergewicht) muss errechnet und auf die nächste verfügbare Tablettenstärke gerundet werden.

Bei allen Patienten sollte eine Chelat-Therapie mit Vorsicht durchgeführt werden, um das Risiko einer Überchelierung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

In der EU sind Arzneimittel, die Deferasirox enthalten, als Filmtabletten und als Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen unter verschiedenen Handelsnamen als generische Alternativen zu EXJADE erhältlich. Aufgrund unterschiedlicher pharmakokinetischer Profile ist eine um 30 % niedrigere Dosis von EXJADE Filmtabletten im Vergleich zur empfohlenen Dosis von EXJADE Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Initialdosis

Es wird empfohlen, dass die Behandlung nach der Transfusion von etwa 20 Einheiten Erythrozytenkonzentrat (EK) (ca. 100 ml/kg) oder bei klinischem Hinweis auf eine chronische Eisenüberladung (z. B. Serumferritin > 1 000 µg/l) begonnen wird (siehe Tabelle 1).

Dosisanpassung

Es wird empfohlen, das Serumferritin einmal monatlich zu bestimmen und die tägliche Dosis der EXJADE Filmtabletten, sofern erforderlich, alle 3 bis 6 Monate entsprechend dem Trend des Serumferritins anzupassen (siehe Tabelle 2 auf Seite 2). Dosisanpassungen können in Schritten von 3,5 bis 7 mg/kg vorgenommen werden und sind an dem individuellen Ansprechen des Patienten und dem therapeutischen Ziel (Aufrechterhaltung oder Reduktion des Eisenspiegels) auszurichten.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

Die Verfügbarkeit von Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus klinischen Studien, die mit EXJADE Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Dosierungen über 30 mg/kg/Tag (entsprechend 21 mg/kg/Tag bei Verabreichung als Filmtabletten) durchgeführt wurden, ist derzeit begrenzt (264 Patienten wurden nach Dosissteigerung durchschnittlich ein Jahr beobachtet). Dosierungen über 28 mg/kg/Tag werden nicht empfohlen, weil mit Dosierungen über diesem Bereich nur be-

Tabelle 1 Empfohlene Dosierung bei transfusionsbedingter Eisenüberladung

Empfohlene Initialdosis			
Serumferritin		**Patientenpopulation**	**Empfohlene Initialdosis**
> 1 000 µg/l	oder	Patienten, die bereits etwa 20 Einheiten EK (ca. 100 ml/kg) erhalten haben.	**14 mg/kg/Tag**
Alternative Initialdosis			
Patientenpopulation			**Alternative Initialdosis**
Patienten, bei denen keine Reduktion erhöhter Eisenspiegel im Körper erforderlich ist und die außerdem < 7 ml/kg/Monat EK (etwa < 2 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen) erhalten. Das Ansprechen des Patienten muss überwacht werden und eine Dosiserhöhung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn keine ausreichende Wirkung erreicht wird.			7 mg/kg/Tag
Patienten, bei denen eine Reduktion erhöhter Eisenspiegel im Körper erforderlich ist und die außerdem > 14 ml/kg/Monat EK (etwa > 4 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen) erhalten.			21 mg/kg/Tag
Patienten, die gut auf Deferoxamin eingestellt sind.			Ein Drittel der Deferoxamin Dosis*

* Eine Anfangsdosis, die numerisch einem Drittel der Dosis von Deferoxamin entspricht (z. B. könnte ein Patient, der 40 mg/kg/Tag Deferoxamin an 5 Tagen in der Woche [oder eine äquivalente Dosis] erhält, auf eine tägliche Anfangsdosis von 14 mg/kg/Tag EXJADE Filmtabletten umgestellt werden). Wenn daraus eine tägliche Dosis < 14 mg/kg Körpergewicht resultiert, muss das Ansprechen des Patienten überwacht werden und eine Dosiserhöhung sollte in Erwägung gezogen werden, falls keine ausreichende Wirkung erreicht wird (siehe Abschnitt 5.1).

grenzte Erfahrungen vorliegen (siehe Abschnitt 5.1).

Nicht-transfusionsabhängige Thalassämie-Syndrome

Eine Chelat-Therapie sollte nur dann eingeleitet werden, wenn Anzeichen einer Eisenüberladung vorliegen (Lebereisenkonzentration [LIC, *liver-iron-concentration*] ≥ 5 mg Fe/g Trockengewicht [TG] oder dauerhafte Serumferritin-Werte > 800 µg/l). LIC ist die bevorzugte Methode, um die Eisenüberladung zu bestimmen, und sollte soweit verfügbar verwendet werden. Bei allen Patienten sollte eine Chelat-Therapie mit Vorsicht durchgeführt werden, um das Risiko einer Überchelierung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

In der EU sind Arzneimittel, die Deferasirox enthalten, als Filmtabletten und als Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen unter verschiedenen Handelsnamen als generische Alternativen zu EXJADE erhältlich. Aufgrund unterschiedlicher pharmakokinetischer Profile ist eine um 30 % niedrigere Dosis von EXJADE Filmtabletten im Vergleich zur empfohlenen Dosis von EXJADE Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Initialdosis

Die empfohlene initiale Tagesdosis von EXJADE Filmtabletten bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen beträgt 7 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Dosisanpassung

Es wird empfohlen, das Serumferritin monatlich zu bestimmen, um das Ansprechen des Patienten auf die Therapie festzustellen und das Risiko einer Überchelierung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4). Die empfohlenen Dosisanpassungen bei nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 3

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen, bei denen keine Lebereisenbestimmung durchgeführt wurde und die ein Serumferritin ≤ 2 000 µg/l haben, sollte die Dosierung von EXJADE Filmtabletten 7 mg/kg/Tag nicht überschreiten.

Besondere Patientenpopulationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten entsprechen den oben beschriebenen. In klinischen Studien erlitten ältere Patienten häufiger Nebenwirkungen als jüngere Patienten (insbesondere Diarrhö) und sollten hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen, die eventuell eine Dosisanpassung erforderlich machen, engmaschig kontrolliert werden.

Kinder und Jugendliche

Transfusionsbedingte Eisenüberladung:

Die Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren mit transfusionsbedingter Eisenüberladung entsprechen denen für Erwachsene (siehe Abschnitt 4.2). Es wird empfohlen, das Serumferritin monatlich zu bestimmen, um das Ansprechen des Patienten auf die Therapie festzustellen und das Risiko einer Überchelierung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4). Änderungen des Körpergewichts der pädiatrischen Patienten im Laufe der Zeit müssen bei der Dosisberechnung in Betracht gezogen werden.

Bei Kindern mit transfusionsbedingter Eisenüberladung im Alter zwischen 2 und 5 Jahren ist die Bioverfügbarkeit geringer als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.2). Bei dieser Altersgruppe können daher höhere Dosen als bei Erwachsenen erforderlich sein. Trotzdem sollte die Initialdosis die gleiche sein wie bei Erwachsenen, gefolgt von individueller Dosisanpassung.

Tabelle 2 Empfohlene Dosisanpassung bei transfusionsbedingter Eisenüberladung

Serumferritin (monatliche Überwachung)	Empfohlene Dosisanpassung
Dauerhaft > 2 500 µg/l und ohne abnehmenden Trend im zeitlichen Verlauf	Erhöhung der täglichen Dosis alle 3 bis 6 Monate in Schritten von 3,5 bis 7 mg/kg. **Die maximal zulässige Dosis beträgt 28 mg/kg/Tag.** Falls nur ein unzureichendes Ansprechen der Hämosiderose mit Dosierungen bis 21 mg/kg/Tag erzielt werden kann, führt eine weitere Dosissteigerung (bis zu einem Maximum von 28 mg/kg/Tag) möglicherweise nicht zu einem ausreichenden Ansprechen und alternative Behandlungsmethoden sollten in Betracht gezogen werden. Falls nur ein unzureichendes Ansprechen mit Dosierungen über 21 mg/kg/Tag erreicht wird, sollte die Behandlung mit diesen Dosierungen nicht weitergeführt werden und, wann immer möglich, sollten alternative Behandlungsmethoden in Betracht gezogen werden.
> 1 000 µg/l aber dauerhaft ≤ 2 500 µg/l mit abnehmendem Trend im zeitlichen Verlauf	Reduzierung der täglichen Dosis bei Patienten, die mit Dosen > 21 mg/kg/Tag behandelt werden, alle 3 bis 6 Monate in Schritten von 3,5 bis 7 mg/kg, bis der Zielbereich von 500 bis 1 000 µg/l erreicht ist.
500 bis 1 000 µg/l (Zielbereich)	Reduzierung der täglichen Dosis alle 3 bis 6 Monate in Schritten von 3,5 bis 7 mg/kg, um den Serumferritinspiegel innerhalb des Zielbereichs aufrecht zu erhalten und um das Risiko einer Überchelierung zu minimieren.
Dauerhaft < 500 µg/l	Erwägung einer Unterbrechung der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 3 Empfohlene Dosisanpassungen bei nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen

Serumferritin (monatliche Überwachung)		Lebereisen-konzentration (LIC)*	Empfohlene Dosisanpassung
Dauerhaft > 2 000 µg/l und ohne Abwärtstrend	oder	≥ 7 mg Fe/g TG	Erhöhung der täglichen Dosis alle 3 bis 6 Monate in Schritten von 3,5 bis 7 mg/kg, wenn der Patient das Arzneimittel gut verträgt. **Die maximal zulässige Dosis beträgt 14 mg/kg/Tag für erwachsene Patienten und 7 mg/kg/Tag für pädiatrische Patienten.** Dosierungen über 14 mg/kg/Tag werden nicht empfohlen, weil mit Dosierungen über diesem Bereich bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen keine Erfahrungen vorliegen.
≤ 2 000 µg/l	oder	< 7 mg Fe/g TG	Reduzierung der täglichen Dosis bei Patienten, die mit Dosen > 7 mg/kg/Tag behandelt werden, alle 3 bis 6 Monate in Schritten von 3,5 bis 7 mg/kg bis zu einer Dosis von 7 mg/kg/Tag (oder niedriger).
< 300 µg/l	oder	< 3 mg Fe/g TG	Die Behandlung sollte abgebrochen werden, sobald ein zufriedenstellender Eisenspiegel im Körper erreicht wurde.
Es gibt keine Daten über eine wiederholte Behandlung von Patienten, bei denen die Eisenspiegel wieder anstiegen, nachdem zufriedenstellende Körpereisenspiegel erreicht wurden. Deshalb kann eine erneute Behandlung nicht empfohlen werden.			
* LIC (*liver-iron-concentration*) ist die bevorzugte Methode, um die Eisenüberladung zu bestimmen.			

Nicht-transfusionsbedingte Thalassämie-Syndrome:
Bei pädiatrischen Patienten mit nicht-transfusionsbedingten Thalassämie-Syndromen sollte die Dosierung von EXJADE Filmtabletten 7 mg/kg/Tag nicht überschreiten. Bei diesen Patienten ist eine engmaschige Überwachung von LIC und Serumferritin erforderlich, um eine Überchelierung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich zu den monatlichen Serumferritin-Bestimmungen sollte LIC alle drei Monate bei diesen Patienten überwacht werden, wenn der Serumferritinspiegel ≤ 800 µg/l ist.

Kinder von der Geburt bis zu einem Alter von 23 Monaten:
Die Sicherheit und Wirksamkeit von EXJADE bei Kindern von der Geburt bis zu einem Alter von 23 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
EXJADE wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht und ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen
EXJADE wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht empfohlen. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) sollte die Dosis deutlich reduziert werden, gefolgt von einer schrittweisen Erhöhung bis zu einer Grenze von 50 % der empfohlenen Behandlungsdosis für Patienten mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2), und EXJADE muss bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Die Leberfunktion sollte bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn, während des ersten Monats alle 2 Wochen und danach monatlich bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sollen im Ganzen mit etwas Wasser geschluckt werden. Für Patienten, die Tabletten nicht im Ganzen schlucken können, können die Filmtabletten zerkleinert und die gesamte Dosis auf weiche Speisen gestreut, z. B. Joghurt oder Apfelmus (pürierte Äpfel), gegeben werden. Die Dosis sollte sofort und komplett eingenommen und nicht für eine spätere Verwendung aufbewahrt werden.

Die Filmtabletten sollten einmal täglich, vorzugsweise immer zur gleichen Tageszeit, eingenommen werden und können auf nüchternen Magen oder mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kombination mit anderen Eisenchelat-Therapien, da die Sicherheit solcher Kombinationen nicht belegt ist (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktion

Deferasirox wurde nur bei Patienten untersucht, deren Ausgangswert des Serumkreatininspiegels innerhalb des altersentsprechenden Normalbereichs lag.

Während der klinischen Studien traten bei etwa 36 % der Patienten Erhöhungen des Serumkreatinins von > 33 % bei ≥ 2 aufeinander folgenden Bestimmungen auf. Sie lagen manchmal über dem oberen Normalwert. Diese Erhöhungen waren dosisabhängig. Bei etwa zwei Drittel der Patienten mit einem Anstieg des Serumkreatinins fiel der Spiegel ohne Dosisanpassung wieder unter den Wert von 33 %. Beim verbleibenden Drittel sprach der erhöhte Serumkreatininspiegel nicht immer auf eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung an. In manchen Fällen wurde nach einer Dosisreduktion nur eine Stabilisierung der Serumkreatininwerte beobachtet. Bei der Anwendung von Deferasirox nach Markteinführung wurden Fälle von akutem Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In einigen nach der Markteinführung berichteten Fällen führte die Verschlechterung der Nierenfunktion zu einem Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer vorübergehenden oder andauernden Dialyse.

Die Gründe für die Anstiege des Serumkreatinins sind noch nicht geklärt. Besondere Aufmerksamkeit sollte daher auf die Überwachung des Serumkreatininspiegels gelegt werden bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und bei Patienten, die hohe Dosen von Deferasirox und/oder niedrige Transfusionsraten (< 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat oder < 2 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen) erhalten. Obwohl in klinischen Studien kein Anstieg der renalen unerwünschten Ereignisse nach einer Steigerung der Dosierung von EXJADE Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen über 30 mg/kg beobachtet wurde, kann ein erhöhtes Risiko für renale unerwünschte Ereignisse bei Filmtabletten bei Dosierungen über 21 mg/kg nicht ausgeschlossen werden.

Es wird empfohlen, den Serumkreatininspiegel vor Beginn der Therapie zweifach zu bestimmen. **Der Serumkreatininspiegel, die Kreatinin-Clearance** (bestimmt mittels der Cockcroft-Gault- oder der MDRD-Formel bei Erwachsenen und mittels der Schwartz-Formel bei Kindern) und/oder die Plasma-Cystatin-C-Spiegel **sollten vor Therapiebeginn, während des ersten Monats nach Beginn oder nach einer Änderung der Therapie mit EXJADE (einschließlich Wechsel der Darreichungsform) wöchentlich und danach monatlich überprüft werden.** Patienten mit vorbestehenden Nierenschäden und Patienten, die Arzneimittel erhalten, die die Nierenfunktion beeinträchtigen, können ein erhöhtes Risiko für Komplikationen haben. Bei Patienten, bei denen Diarrhö oder Erbrechen auftritt, ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Es gab Berichte über das Auftreten von metabolischer Azidose während der Behandlung mit Deferasirox nach Markteinführung. Die Mehrzahl dieser Patienten hatte eine eingeschränkte Nierenfunktion, Nierentubulopathie (Fanconi-Syndrom) oder Durchfall, oder Erkrankungen, die mit einem Säure-Base-Ungleichgewicht als Komplikation einhergehen. Das Säure-Base-Gleichgewicht sollte, wenn klinisch angezeigt, bei diesen Patienten überwacht werden. Eine Unterbrechung der Behandlung mit EXJADE sollte für Patienten, die eine metabolische Azidose entwickeln, in Betracht gezogen werden.

Fälle von schweren Formen der Nierentubulopathie (wie etwa das Fanconi-Syndrom) und Nierenversagen einhergehend mit Bewusstseinsveränderungen im Rahmen einer hyperammonämischen Enzephalopathie wurden bei mit Deferasirox behandelten Patienten – hauptsächlich bei Kindern – nach der Markteinführung berichtet. Es wird empfohlen, bei Patienten, die während der EXJADE-Behandlung ungeklärte Veränderungen des mentalen Zustands entwickeln, eine hyperammonämische Enzephalopathie in Betracht zu ziehen und die Ammoniakwerte zu bestimmen.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 4

Nach einer Unterbrechung kann die Behandlung in Abhängigkeit von den individuellen klinischen Umständen wieder aufgenommen werden.

Eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung kann auch beim Auftreten von abnormen Werten der tubulären Marker und/oder soweit klinisch angezeigt in Erwägung gezogen werden:
- Proteinurie (Untersuchungen sollten vor Therapiebeginn und danach monatlich durchgeführt werden)
- Glukosurie bei nicht-diabetischen Patienten und erniedrigte Serumspiegel von Kalium, Phosphat, Magnesium oder Harnsäure, Phosphaturie, Aminoazidurie (bei Bedarf überwachen).

Über eine renale Tubulopathie wurde vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen mit Beta-Thalassämie berichtet, die mit EXJADE behandelt wurden.

Patienten sollten an einen Nierenspezialisten überwiesen werden und weitere spezielle Untersuchungen (wie z. B. Nierenbiopsie) können in Erwägung gezogen werden, falls trotz Dosisreduktion und Unterbrechung der Behandlung folgende Ereignisse auftreten:
- Serumkreatinin bleibt signifikant erhöht und
- dauerhaft abnorme Werte eines anderen Markers der Nierenfunktion (z. B. Proteinurie, Fanconi-Syndrom).

Leberfunktion

Bei Patienten, die mit Deferasirox behandelt wurden, wurden erhöhte Leberwerte beobachtet. Nach der Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Deferasirox behandelt wurden, Fälle von Leberversagen, einige mit tödlichem Ausgang, berichtet. Schwere Formen einhergehend mit Bewusstseinsveränderungen im Rahmen einer hyperammonämischen Enzephalopathie können bei mit Deferasirox behandelten Patienten, insbesondere bei Kindern, auftreten. Es wird empfohlen, bei Patienten, die während der EXJADE-Behandlung ungeklärte Veränderungen des mentalen Zustands entwickeln, eine hyperammonämische Enzephalopathie in Betracht zu ziehen und die Ammoniakwerte zu bestimmen. Bei Patienten, die unter einem Flüssigkeitsverlust (wie Durchfall oder Erbrechen) leiden, insbesondere bei akut erkrankten Kindern, sollte auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. Die meisten Berichte von Leberversagen betrafen Patienten mit schweren Begleiterkrankungen, einschließlich vorbestehender chronischer Lebererkrankungen (inklusive Leberzirrhose und Hepatitis C) sowie Multiorganversagen. Die Rolle von Deferasirox als ein mitwirkender oder verstärkender Faktor kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird empfohlen, Serumtransaminasen, Bilirubin und alkalische Phosphatase vor Behandlungsbeginn, alle 2 Wochen innerhalb des ersten Monats und danach monatlich zu überprüfen. Tritt ein anhaltender und progressiver Anstieg der Serumtransaminasen auf, der sich nicht auf andere Ursachen zurückführen lässt, sollte die Behandlung mit EXJADE unterbrochen werden. Nachdem die Ursache der pathologischen Werte der Leberfunktionstests geklärt ist oder nach deren Normalisierung, kann eine vorsichtige Wiederaufnahme der Behandlung mit einer niedrigeren Dosis, gefolgt von einer allmählichen Dosissteigerung, in Erwägung gezogen werden.

EXJADE wird bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen (Child-Pugh-Klasse C) (siehe Abschnitt 5.2).

Siehe Tabelle 5

Bei Patienten mit einer geringen Lebenserwartung (z. B. myelodysplastisches Syndrom der Hoch-Risikogruppe), insbesondere wenn Begleiterkrankungen das Risiko von unerwünschten Ereignissen erhöhen könnten, kann der Nutzen von EXJADE eingeschränkt und geringer sein als die Risiken. Deshalb wird die Behandlung dieser Patienten mit EXJADE nicht empfohlen.

Wegen des häufigeren Auftretens von Nebenwirkungen (insbesondere Diarrhö) ist bei älteren Patienten erhöhte Vorsicht geboten.

Daten von Kindern mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie sind sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Als Folge davon, sollte eine Therapie mit EXJADE engmaschig überwacht werden, um Nebenwirkungen zu erfassen und die Eisenbeladung in der pädiatrischen Population zu beobachten. Bevor Kinder mit schwerer Eisenüberladung mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie mit EXJADE behandelt werden, sollte der Arzt zusätzlich beachten, dass die Konsequenzen der Langzeitbehandlung in diesen Patienten bisher nicht bekannt sind.

Tabelle 4 Dosisanpassung und Unterbrechung der Therapie aufgrund der Überprüfung der Nierenfunktion

	Serumkreatinin		**Kreatinin-Clearance**
Vor Therapiebeginn	Zweimalig (2x)	und	Einmalig (1x)
Kontraindiziert			**< 60 ml/min**
Überprüfung			
– Im ersten Monat nach Therapiebeginn oder nach Dosisanpassung (einschließlich Wechsel der Darreichungsform)	Wöchentlich	und	Wöchentlich
– Danach	Monatlich	und	Monatlich
Reduktion der täglichen Dosis um 7 mg/kg/Tag (Darreichungsform Filmtablette), *falls folgende Nierenwerte bei **zwei** aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet werden und nicht auf andere Ursachen zurückgeführt werden können*			
Erwachsene Patienten	> 33 % über dem Durchschnittswert vor Behandlungsbeginn	und	Verminderung < LLN* (< 90 ml/min)
Pädiatrische Patienten	> altersgerechter ULN**	und/ oder	Verminderung < LLN* (< 90 ml/min)
Nach Dosisreduktion ist die Behandlung zu unterbrechen, falls			
Erwachsene und pädiatrische Patienten	Wert bleibt > 33 % über dem Durchschnittswert vor Behandlungsbeginn	und/ oder	Verminderung < LLN* (< 90 ml/min)

* LLN: unterer Wert des Normbereichs (*lower limit of the normal range*)
** ULN: oberer Wert des Normbereichs (*upper limit of the normal range*)

Tabelle 5 Zusammenfassung des empfohlenen Sicherheits-Monitorings

Untersuchung	**Häufigkeit**
Serumkreatinin	Vor Beginn der Therapie zweifach. Wöchentlich während des ersten Behandlungsmonats oder nach Dosisänderung (einschließlich Wechsel der Darreichungsform). Danach monatlich.
Kreatinin-Clearance und/oder Plasma-Cystatin-C	Vor Beginn der Therapie. Wöchentlich während des ersten Behandlungsmonats oder nach Dosisänderung (einschließlich Wechsel der Darreichungsform). Danach monatlich.
Proteinurie	Vor Beginn der Therapie. Danach monatlich.
Andere Marker der renalen Tubulusfunktion (wie z. B. Glukosurie bei nicht-diabetischen Patienten, erniedrigte Serumspiegel von Kalium, Phosphat, Magnesium oder Harnsäure, Phosphaturie, Aminoazidurie)	Bei Bedarf.
Serumtransaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase	Vor Behandlungsbeginn. Alle 2 Wochen während des ersten Behandlungsmonats. Danach monatlich.
Hörtest und augenärztliche Untersuchung	Vor Behandlungsbeginn. Danach jährlich.
Körpergewicht, Größe und sexuelle Entwicklung	Vor Beginn der Therapie. Jährlich bei pädiatrischen Patienten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bei Patienten, einschließlich Kindern und Jugendlichen, die Deferasirox erhielten, wurden Ulzerationen und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt berichtet. Bei einigen Patienten wurden multiple Ulzera beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es gab Berichte von Ulzera mit einhergehender Magen-Darm-Perforation. Es liegen ebenfalls Berichte über gastrointestinale Hämorrhagien mit letalem Ausgang vor, vor allem bei älteren Patienten mit hämatologischen

malignen Erkrankungen und/oder niedriger Thrombozytenzahl. Ärzte und Patienten sollten aufmerksam auf Anzeichen und Symptome von gastrointestinalen Ulzera und Blutungen während einer Behandlung mit EXJADE achten. Im Falle einer gastrointestinalen Ulzeration oder Blutung sollte EXJADE abgesetzt werden und eine zusätzliche Untersuchung und Behandlung muss umgehend eingeleitet werden. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die EXJADE zusammen mit Substanzen, die ein bekanntes ulzerogenes Potenzial besitzen, einnehmen, wie z. B. NSAIDs, Kortikosteroide oder orale Bisphosphonate, sowie bei Patienten, die Antikoagulantien erhalten, und bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter 50 000/mm³ (50×10^9/l) (siehe Abschnitt 4.5).

Erkrankungen der Haut
Unter der Behandlung mit EXJADE können Hautausschläge auftreten. Die Ausschläge bilden sich in den meisten Fällen spontan zurück. Wenn eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich ist, kann eine erneute Behandlung nach Rückbildung der Hautausschläge mit einer niedrigeren Dosis, gefolgt von einer allmählichen Dosissteigerung, in Erwägung gezogen werden. In schweren Fällen kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit einer kurzzeitigen Gabe oraler Steroide kombiniert werden. Es wurden schwere kutane Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, berichtet. Falls der Verdacht auf eine SCAR besteht, sollte EXJADE sofort abgesetzt und die Behandlung nicht wieder aufgenommen werden. Bei der Verschreibung sollten Patienten über Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen informiert werden und sie sollten engmaschig überwacht werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen
Es wurden Fälle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Anaphylaxie und Angioödem) berichtet bei Patienten, die Deferasirox angewendet haben. Dabei traten die Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des ersten Monats der Behandlung auf (siehe Abschnitt 4.8). Wenn solche Reaktionen auftreten, sollte EXJADE abgesetzt und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Die Behandlung mit Deferasirox sollte bei Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeitsreaktion aufgetreten ist, wegen des Risikos eines anaphylaktischen Schocks nicht wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Seh- und Hörvermögen
Hörstörungen (vermindertes Hörvermögen) und Sehstörungen (Linsentrübungen) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Ein Hörtest und eine augenärztliche Untersuchung (einschließlich Spiegelung des Augenhintergrunds) werden vor Einleitung der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen (alle 12 Monate) empfohlen. Beim Auftreten von Störungen während der Behandlung kann eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung erwogen werden.

Erkrankungen des Blutes
Es gibt Berichte nach der Markteinführung über das Auftreten von Leukopenien, Thrombozytopenien oder Panzytopenien (bzw. einer Verschlechterung dieser Zytopenien) und von verschlimmerten Anämien bei Patienten, die mit Deferasirox behandelt wurden. Die meisten dieser Patienten hatten vorbestehende hämatologische Erkrankungen, die häufig mit einem Knochenmarksversagen einhergehen. Allerdings kann eine mitverursachende oder verstärkende Rolle nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die eine ungeklärte Zytopenie entwickeln, sollte eine Unterbrechung der Behandlung erwogen werden.

Andere Hinweise
Es wird eine monatliche Bestimmung des Serumferritins empfohlen, um das Ansprechen des Patienten auf die Therapie festzustellen und eine Überchelierung zu verhindern (siehe Abschnitt 4.2). Eine Dosisreduktion oder eine engmaschige Überwachung der Nieren- und Leberfunktion und der Serumferritinspiegel in Behandlungsphasen mit hohen Dosen, und wenn der Serumferritinspiegel nahe am Zielbereich liegt, wird empfohlen. Wenn das Serumferritin dauerhaft unter 500 µg/l (bei transfusionsbedingter Eisenüberladung) oder unter 300 µg/l (bei nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen) fällt, sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Die Ergebnisse der Bestimmungen von Serumkreatinin, Serumferritin und Serumtransaminasen sollten festgehalten und regelmäßig auf Trends untersucht werden.

In zwei klinischen Studien wurden Wachstum und sexuelle Entwicklung von pädiatrischen Patienten, die bis zu 5 Jahre mit Deferasirox behandelt wurden, nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.8). Jedoch sollten als allgemeine Vorsichtsmaßnahme bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung Körpergewicht, Größe und sexuelle Entwicklung vor Beginn der Therapie und in regelmäßigen Abständen (alle 12 Monate) überprüft werden.

Kardiale Dysfunktion ist eine bekannte Komplikation der schweren Eisenüberladung. Die kardiale Funktion sollte bei Patienten mit schwerer Eisenüberladung während einer Langzeitbehandlung mit EXJADE überprüft werden.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Sicherheit von Deferasirox in Kombination mit anderen Eisenchelatoren ist nicht belegt. Deshalb darf es nicht mit anderen Eisenchelat-Therapien kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.3).

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln
Die C_{max} von Deferasirox-Filmtabletten war bei Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit (um 29 %) erhöht. EXJADE Filmtabletten können entweder auf nüchternen Magen oder mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden, vorzugsweise immer zur gleichen Tageszeit (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Wirkstoffe, die die systemische Bioverfügbarkeit von EXJADE verringern können
Der Metabolismus von Deferasirox ist abhängig von UGT-Enzymen. In einer Studie an gesunden Probanden resultierte die gleichzeitige Gabe von Deferasirox (Einzeldosis von 30 mg/kg als Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) und dem starken UGT-Induktor Rifampicin (wiederholte Gabe von 600 mg/Tag) in einem Abfall der Deferasirox-Verfügbarkeit um 44 % (90%-KI: 37 % bis 51 %). Daher kann die gleichzeitige Anwendung von EXJADE mit starken UGT-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Ritonavir) zu einer Verminderung der Wirksamkeit von EXJADE führen. Das Serumferritin des Patienten sollte während und nach der Kombination überprüft und die Dosis von EXJADE bei Bedarf angepasst werden.

In einer mechanistischen Studie zur Bestimmung des Anteils der enterohepatischen Wiederaufnahme verringerte Colestyramin signifikant die Bioverfügbarkeit von Deferasirox (siehe Abschnitt 5.2).

Wechselwirkungen mit Midazolam und anderen Wirkstoffen, die über CYP3A4 metabolisiert werden
In einer Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Midazolam (ein CYP3A4-Untersuchungssubstrat) zu einer Abnahme der Exposition von Midazolam um 17 % (90%-KI: 8 % bis 26 %). Klinisch kann dieser Effekt möglicherweise stärker ausgeprägt sein. Daher ist wegen einer möglichen Abnahme der Wirksamkeit Vorsicht geboten, wenn Deferasirox mit Substanzen kombiniert wird, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Ciclosporin, Simvastatin, hormonelle Kontrazeptiva, Bepridil, Ergotamin).

Wechselwirkungen mit Repaglinid und anderen Wirkstoffen, die über CYP2C8 metabolisiert werden
In einer Studie an gesunden Probanden wurden durch die gleichzeitige Gabe von Deferasirox als einem gemäßigten CYP2C8-Inhibitor (täglich 30 mg/kg als Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) mit Repaglinid, einem CYP2C8-Substrat, gegeben als Einzeldosis von 0,5 mg, die AUC von Repaglinid um das 2,3-Fache (90%-KI [2,03 – 2,63]) bzw. die C_{max} um das 1,6-Fache (90%-KI [1,42 – 1,84]) erhöht. Da die Wechselwirkung nicht mit höheren Dosierungen als 0,5 mg für Repaglinid ermittelt wurde, sollte die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox mit Repaglinid vermieden werden. Wenn die Kombination notwendig zu sein scheint, sollten ein sorgfältiges klinisches Monitoring und die Überwachung der Glukosespiegel durchgeführt werden (siehe

Abschnitt 4.4). Eine Wechselwirkung zwischen Deferasirox und anderen CYP2C8-Substraten wie Paclitaxel kann nicht ausgeschlossen werden.

Wechselwirkungen mit Theophyllin und anderen Wirkstoffen, die über CYP1A2 metabolisiert werden
In einer Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von Deferasirox als ein CYP1A2-Inhibitor (wiederholte Gabe von 30 mg/kg/Tag als Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) und dem CYP1A2-Substrat Theophyllin (Einzeldosis von 120 mg) zu einem Anstieg der AUC von Theophyllin um 84 % (90%-KI: 73 % bis 95 %). Die C_{max} war nach einer Einzeldosis nicht beeinträchtigt, allerdings wird erwartet, dass ein Anstieg der C_{max} von Theophyllin bei dauerhafter Gabe eintritt. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox mit Theophyllin nicht empfohlen. Falls Deferasirox und Theophyllin gleichzeitig angewendet werden, sollten die Überwachung der Theophyllin-Konzentration und eine Dosisreduktion von Theophyllin in Betracht gezogen werden. Eine Wechselwirkung zwischen Deferasirox und anderen CYP1A2-Substraten kann nicht ausgeschlossen werden. Für Substanzen, die hauptsächlich durch CYP1A2 metabolisiert werden und einen engen therapeutischen Index besitzen (z. B. Clozapin, Tizanidin), gelten die gleichen Empfehlungen wie für Theophyllin.

Weitere Informationen
Die gleichzeitige Gabe von Deferasirox und aluminiumhaltigen Antazida wurde nicht systematisch untersucht. Obwohl Deferasirox eine geringere Affinität zu Aluminium hat als zu Eisen, wird nicht empfohlen, Deferasirox-Tabletten zusammen mit aluminiumhaltigen Antazida einzunehmen.

Die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox und Substanzen mit bekanntem ulzerogenem Potenzial, wie NSAIDs (einschließlich Acetylsalicylsäure in hohen Dosen), Kortikosteroiden oder oralen Bisphosphonaten, kann das Risiko einer gastrointestinalen Toxizität erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox und Antikoagulantien kann auch das gastrointestinale Blutungsrisiko erhöhen. Es ist eine engmaschige klinische Überwachung erforderlich, wenn Deferasirox mit diesen Substanzen kombiniert wird.

Die gleichzeitige Gabe von Deferasirox und Busulfan ergab eine erhöhte Busulfan-Exposition (AUC), jedoch ist der Mechanismus dieser Wechselwirkung unklar. Falls möglich, sollte die Pharmakokinetik (AUC, Clearance) einer Busulfan-Testdosis ermittelt werden, um eine Dosisanpassung zu ermöglichen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Für Deferasirox liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei maternaltoxischen Dosen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Zur Vorsicht wird empfohlen, EXJADE während der Schwangerschaft nicht zu verwenden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

EXJADE kann die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva herabsetzen (siehe Abschnitt 4.5). Frauen im gebährfähigen Alter, die mit EXJADE behandelt werden, wird empfohlen, zusätzliche oder alternative nicht-hormonale Methoden der Schwangerschaftsverhütung anzuwenden.

Stillzeit
In Tierstudien ist Deferasirox rasch und in erheblichem Ausmaß in die Muttermilch übergetreten. Es wurden keine Auswirkungen auf die Nachkommen beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob Deferasirox beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Während der Einnahme von EXJADE wird empfohlen, nicht zu stillen.

Fertilität
Beim Menschen sind keine Fertilitätsdaten vorhanden. Bei Tieren wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

EXJADE hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten mit Schwindel, der gelegentlich als Nebenwirkung auftritt, sollten vorsichtig sein, wenn sie am Verkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Als häufigste Nebenwirkungen während der Langzeitbehandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten in klinischen Studien, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen durchgeführt wurden, wurden gastrointestinale Beschwerden (hauptsächlich Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Bauchschmerzen) und Hautausschlag beobachtet. Diarrhö wird bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren und bei älteren Patienten häufiger berichtet. Diese Reaktionen sind dosisabhängig, meist leicht bis mittelschwer ausgeprägt, im Allgemeinen vorübergehend und bilden sich auch unter fortdauernder Behandlung meistens zurück.

In den klinischen Studien traten dosisabhängige Erhöhungen des Serumkreatininspiegels bei etwa 36 % der Patienten auf, wobei diese meistens innerhalb des Normalwerts lagen. Abnahmen der mittleren Kreatinin-Clearance-Werte wurden bei erwachsenen und pädiatrischen Beta-Thalassämie-Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung während des ersten Behandlungsjahres beobachtet. Es gibt jedoch Hinweise, dass es zu keinen weiteren Abnahmen in den darauffolgenden Behandlungsjahren kommt. Erhöhungen der Lebertransaminasen wurden berichtet. Es wird empfohlen, das Sicherheits-Monitoring von Nieren- und Leberwerten einzuplanen. Hörstörungen (vermindertes Hörvermögen) und Sehstörungen (Linsentrübungen) treten gelegentlich auf und jährliche Untersuchungen werden ebenfalls empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von EXJADE berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die Nebenwirkungen sind gemäß den folgenden Kategorien aufgelistet: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 7

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Gallensteine und damit verbundene Gallenerkrankungen wurden bei etwa 2 % der Patienten berichtet. Ein Anstieg der Lebertransaminasen wurde als Nebenwirkung bei 2 % der Patienten berichtet. Eine auf Hepatitis hinweisende Transaminasenerhöhung auf mehr als den 10-fachen oberen Normalwert ist gelegentlich (0,3 %) aufgetreten. Bei der Anwendung nach der Markteinführung wurde unter der Therapie mit Deferasirox Leberversagen, manchmal mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Nach Markteinführung gab es Berichte über das Auftreten von metabolischer Azidose. Die Mehrzahl dieser Patienten hatte eine eingeschränkte Nierenfunktion, Nierentubulopathie (Fanconi-Syndrom) oder Durchfall, oder Erkrankungen, die mit einem Säure-Base-Ungleichgewicht als Komplikation einhergehen (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden Fälle von schwerer akuter Pankreatitis ohne dokumentierten zugrundeliegenden Zustand der Galle beobachtet. Wie bei anderen Eisenchelat-Therapien gab es auch unter der Behandlung mit Deferasirox gelegentlich Berichte über einen Hörverlust im hohen Frequenzbereich und Linsentrübung (frühe Katarakte) (siehe Abschnitt 4.4).

Kreatinin-Clearance bei transfusionsbedingter Eisenüberladung
In einer retrospektiven Meta-Analyse von 2 102 erwachsenen und pädiatrischen Beta-Thalassämie-Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung, die in zwei randomisierten klinischen Studien und vier offenen Studien mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bis zu einer Dauer von fünf Jahren behandelt wurden, wurde während des ersten Behandlungsjahres eine mittlere Abnahme der Kreatinin-Clearance von 13,2 % (95%-KI: −14,4 % bis −12,1 %; n = 935) bei erwachsenen Patienten und 9,9 % (95%-KI: −11,1 % bis −8,6 %; n = 1 142) bei pädiatrischen Patienten beobachtet. Bei 250 Patienten, die bis zu fünf Jahre lang nachbeobachtet wurden, wurde keine

Tabelle 6

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt:	Panzytopenie[1], Thrombozytopenie[1], verschlimmerte Anämie[1], Neutropenie[1]
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt:	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Angioödem)[1]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Nicht bekannt:	Metabolische Azidose[1]
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich:	Angstzustände, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerz
Gelegentlich:	Schwindel
Augenerkrankungen	
Gelegentlich:	Katarakt, Makulopathie
Selten:	Entzündung des Sehnervs
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich:	Taubheit
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich:	Laryngeale Schmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Blähungen, Dyspepsie
Gelegentlich:	Gastrointestinale Blutungen, Magenulkus (einschließlich multipler Ulzera), Zwölffingerdarmgeschwür, Gastritis
Selten:	Ösophagitis
Nicht bekannt:	Gastrointestinale Perforation[1], akute Pankreatitis[1]
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Erhöhte Transaminasen
Gelegentlich:	Hepatitis, Cholelithiasis
Nicht bekannt:	Leberversagen[1, 2]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig:	Hautausschlag, Juckreiz
Gelegentlich:	Pigmentierungsstörung
Selten:	Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Nicht bekannt:	Stevens-Johnson-Syndrom[1], Hypersensitivitätsvaskulitis[1], Urtikaria[1], Erythema multiforme[1], Alopezie[1], toxische epidermale Nekrolyse (TEN)[1]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr häufig:	Erhöhtes Serumkreatinin
Häufig:	Proteinurie
Gelegentlich:	Renal-tubuläre Störung[2] (erworbenes Fanconi-Syndrom), Glukosurie
Nicht bekannt:	Akutes Nierenversagen[1, 2], tubulointerstitielle Nephritis[1], Nephrolithiasis[1], renale tubuläre Nekrose[1]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich:	Fieber, Ödeme, Müdigkeit

[1] Nebenwirkungen, die bei der Anwendung nach der Markteinführung berichtet wurden. Sie stammen aus der Spontanerfassung, bei der es nicht immer möglich ist, verlässliche Häufigkeiten anzugeben oder einen kausalen Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels herzustellen.

[2] Schwere Formen einhergehend mit Bewusstseinsveränderungen im Rahmen einer hyperammonämischen Enzephalopathie wurden berichtet.

weitere Abnahme der mittleren Kreatinin-Clearance-Werte beobachtet.

Klinische Studien bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen

In einer einjährigen Studie bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen und Eisenüberladung (Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag) waren Diarrhö (9,1 %), Hautausschlag (9,1 %) und Übelkeit (7,3 %) die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Abnorme Werte des Serumkreatinins und der Kreatinin-Clearance wurden bei 5,5 % bzw. 1,8 % der Patienten berichtet. Erhöhungen der Lebertransaminasen um mehr als das 2-Fache gegenüber dem Ausgangswert und um das 5-Fache über dem Normalwert wurden bei 1,8 % der Patienten berichtet.

Kinder und Jugendliche

In zwei klinischen Studien wurden Wachstum und sexuelle Entwicklung von pädiatrischen Patienten, die bis zu 5 Jahre mit Deferasirox behandelt wurden, nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4).

Diarrhö wird bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren häufiger berichtet als bei älteren Patienten.

Eine renale Tubulopathie wurde hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen mit einer Beta-Thalassämie berichtet, die mit Deferasirox behandelt wurden. Berichten nach der Markteinführung zufolge trat die Mehrzahl der Fälle von metabolischer Azidose bei Kindern im Zusammenhang mit einem Fanconi-Syndrom auf.

Akute Pankreatitis wurde insbesondere bei Kindern und Jugendlichen berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Frühe Anzeichen einer akuten Überdosierung sind gastrointestinale Symptome wie Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Es wurden Leber- und Nierenfunktionsstörungen berichtet, einschließlich Fälle von erhöhten Leberenzym- und Kreatininwerten, die sich nach Behandlungsabbruch wieder normalisierten. Eine fälschlicherweise verabreichte Einzeldosis von 90 mg/kg führte zum Fanconi-Syndrom, das sich nach der Behandlung auflöste.

Es gibt kein spezifisches Antidot zu Deferasirox. Für die Behandlung einer Überdosierung sind Standardmaßnahmen und, soweit medizinisch sinnvoll, eine symptomatische Behandlung angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Eisen-Chelatbildner, ATC-Code: V03AC03

Wirkmechanismus

Deferasirox ist ein oral wirksamer Chelator mit hoher Selektivität für dreiwertiges Eisen. Es handelt sich um einen dreiarmigen Liganden, der mit hoher Affinität Eisen im Verhältnis 2:1 bindet. Deferasirox fördert die Ausscheidung von Eisen, vorwiegend über die Fäzes. Deferasirox hat eine geringe Affinität zu Zink und Kupfer und verursacht keine dauerhaft niedrigen Serumspiegel dieser Metalle.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer Studie zum Metabolismus des Eisengleichgewichts bei erwachsenen Thalassämie-Patienten mit Eisenüberladung bewirkte Deferasirox in täglichen Dosen von 10, 20 und 40 mg/kg (als Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) eine Nettoaus-

scheidung von 0,119, 0,329 und 0,445 mg Fe/kg Körpergewicht/Tag.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Klinische Studien zur Wirksamkeit wurden mit EXJADE Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen durchgeführt (im Folgenden als „Deferasirox" bezeichnet). Im Vergleich zur Darreichungsform Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist die Dosis der Deferasirox-Filmtabletten um 30 % geringer als die Dosis der Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, gerundet auf die nächste ganze Zahl an Tabletten (siehe Abschnitt 5.2).

Deferasirox wurde bei 411 erwachsenen Patienten (Alter ≥ 16 Jahre) und 292 pädiatrischen Patienten (2 bis < 16 Jahre) mit Eisenüberladung auf Grund von Bluttransfusionen untersucht. Von den pädiatrischen Patienten waren 52 zwischen 2 und 5 Jahre alt. Die zu Grunde liegenden Erkrankungen, die Bluttransfusionen erforderlich machten, schlossen Beta-Thalassämie, Sichelzellanämie und andere angeborene oder erworbene Anämien (myelodysplastische Syndrome [MDS], Diamond-Blackfan-Syndrom, aplastische Anämie und andere sehr seltene Anämien) ein.

Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Beta-Thalassämie und häufigen Transfusionen führte die tägliche Behandlung mit der Deferasirox-Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der Dosierung 20 und 30 mg/kg während eines Jahres zur Abnahme der Indikatoren für das Gesamtkörpereisen; die Eisenkonzentration in der Leber nahm durchschnittlich um 0,4 bzw. 8,9 mg Fe/g Leber (Trockengewicht der Biopsie) ab, und das Serumferritin um durchschnittlich 36 bzw. 926 µg/l. Bei den gleichen Dosierungen betrug der Quotient Eisenausscheidung : Eisenzufuhr 1,02 (Hinweis auf ausgeglichene Eisenbilanz) bzw. 1,67 (Hinweis auf Eisenelimination). Deferasirox bewirkte bei Patienten mit anderen Anämien und Eisenüberladung ein vergleichbares Ansprechen. Tägliche Dosen von 10 mg/kg (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) über ein Jahr konnten die Eisenkonzentration in der Leber und die Serumferritinspiegel aufrecht erhalten und bewirkten eine ausgeglichene Eisenbilanz bei Patienten mit unregelmäßigen oder Austausch-Transfusionen. Monatlich bestimmtes Serumferritin spiegelte Veränderungen der Eisenkonzentration in der Leber wider. Dies deutet darauf hin, dass der Verlauf des Serumferritins zur Überwachung des Ansprechens auf die Therapie verwendet werden kann. Begrenzte klinische Daten (29 Patienten mit normaler Herzfunktion zu Behandlungsbeginn) mit MRT deuten darauf hin, dass die Behandlung mit 10 – 30 mg/kg/Tag Deferasirox (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) über ein Jahr auch den Eisenspiegel im Herz senken kann (MRT T2* stieg durchschnittlich von 18,3 auf 23,0 Millisekunden).

Die primäre Auswertung der pivotalen Vergleichsstudie an 586 Patienten mit Beta-Thalassämie und transfusionsbedingter Eisenüberladung zeigte bei der Analyse der gesamten Patientenpopulation keine Nicht-Unterlegenheit von Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Vergleich zu Deferoxamin. In einer nachträglichen Analyse dieser Studie zeigte sich, dass in der Subgruppe von Patienten mit einer Lebereisenkonzentration ≥ 7 mg Fe/g Trockengewicht, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (20 und 30 mg/kg) oder Deferoxamin (35 bis ≥ 50 mg/kg) behandelt wurden, die Nicht-Unterlegenheitskriterien erreicht wurden. Bei Patienten mit einer Lebereisenkonzentration < 7 mg Fe/g Trockengewicht, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (5 und 10 mg/kg) oder Deferoxamin (20 bis 35 mg/kg) behandelt wurden, wurde die Nicht-Unterlegenheit jedoch nicht bestätigt auf Grund des Ungleichgewichts in der Dosierung der beiden Chelatoren. Dieses Ungleichgewicht trat auf, weil Patienten unter Deferoxamin auf ihrer Dosierung vor Beginn der Studie bleiben konnten, selbst wenn diese höher war als die im Studienprotokoll festgelegte Dosis. An dieser pivotalen Studie nahmen 56 Patienten unter 6 Jahren teil, von denen 28 Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhielten.

In den präklinischen und klinischen Studien zeigte sich, dass Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen so effektiv wie Deferoxamin sein können, wenn sie in einem Dosisverhältnis von 2:1 angewendet werden (d. h. eine Dosis von Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen entspricht numerisch der Hälfte der Deferoxamin-Dosis). Bei Deferasirox-Filmtabletten kann ein Dosisverhältnis von 3:1 in Betracht gezogen werden (d. h. eine Dosis von Deferasirox-Filmtabletten entspricht numerisch einem Drittel der Deferoxamin-Dosis). Diese Dosisempfehlung wurde jedoch nicht prospektiv in den klinischen Studien untersucht.

Weiterhin wurde mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der Dosierung bis zu 20 und 30 mg/kg bei Patienten mit verschiedenen seltenen Anämien oder Sichelzellenerkrankung und einer Lebereisenkonzentration ≥ 7 mg Fe/g Trockengewicht eine Reduktion des Lebereisengehalts und des Serumferritins wie bei Patienten mit Beta-Thalassämie erzielt.

Eine placebokontrollierte randomisierte Studie wurde an 225 Patienten mit Niedrig-Risiko-MDS (Low/Int-1-Risiko) und transfusionsbedingter Eisenüberladung durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass es einen positiven Einfluss von Deferasirox auf das ereignisfreie Überleben (EFS, ein zusammengesetzter Endpunkt einschließlich nicht tödlicher Herz- oder Leberereignisse) und den Serumferritinspiegel gibt. Das Sicherheitsprofil entsprach früheren Studien mit erwachsenen MDS-Patienten.

In einer 5-jährigen Beobachtungsstudie, bei der 267 Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren (bei Einschluss in die Studie) mit transfusionsbedingter Hämosiderose Deferasirox erhielten, gab es bei Kindern im Alter von 2 bis < 6 Jahren im Vergleich zur Gesamtpopulation der Erwachsenen und der älteren Kinder und Jugendlichen keine klinisch bedeutsamen Unterschiede beim Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von EXJADE. Eingeschlossen sind dabei Erhöhungen des Serumkreatinins von > 33 %, die zusätzlich bei ≥ 2 aufeinander folgenden Bestimmungen über dem Normalwert lagen, bei 3,1 % der Patienten und die Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) um das 5-Fache über dem Normalwert bei 4,3 % der Patienten. Einzelne Fälle von Erhöhung der ALT und der Aspartat-Aminotransferase wurden bei 20,0 % bzw. 8,3 % der 145 Patienten berichtet, die die Studie abgeschlossen haben.

In einer Studie, in der die Sicherheit von Deferasirox-Filmtabletten und von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen untersucht wurde, wurden 173 erwachsene und pädiatrische Patienten mit transfusionsabhängiger Thalassämie oder myelodysplastischem Syndrom 24 Wochen lang behandelt. Ein vergleichbares Sicherheitsprofil für die Filmtabletten und die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wurde beobachtet.

Eine offene, 1:1 randomisierte Studie wurde an 224 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit transfusionsbedingter Anämie und Eisenüberladung durchgeführt, um die Therapietreue, die Wirksamkeit und Sicherheit der Deferasirox-Granulat-Formulierung im Vergleich zur Formulierung der Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu untersuchen. Die Mehrheit der Patienten (142; 63,4 %) in der Studie hatte Beta-Thalassämie major, 108 (48,2 %) Patienten waren vorher noch nicht mit einer Eisenchelat-Therapie behandelt worden (medianes Alter 2 Jahre, 92,6 % im Alter von 2 bis < 10 Jahren) und 116 (51,8 %) waren mit einer Eisenchelat-Therapie vorbehandelt (medianes Alter 7,5 Jahre, 71,6 % im Alter von 2 bis < 10 Jahren), von denen 68,1 % vorher Deferasirox erhalten hatten. In der Primäranalyse, die mit Eisenchelat-Therapie-naiven Patienten nach 24 Wochen Behandlung durchgeführt wurde, war die Therapieeinhaltungsrate 84,26 % im Arm mit der Deferasirox-Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bzw. 86,84 % im Deferasirox-Granulat-Arm, ohne statistisch signifikanten Unterschied. Ebenso gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den mittleren Veränderungen der Serumferritin (SF)-Werte (–171,52 µg/l [95%-KI: –517,40 bis 174,36] für die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [ST] und 4,84 µg/l [95%-KI: –333,58 bis 343,27] für die Granulat-Formulierung, Differenz zwischen den Mittelwerten [Granulat – ST] 176,36 µg/l [95%-KI: –129,00 bis 481,72], zweiseitiger p-Wert = 0,25). Das Ergebnis der Studie war, dass Therapietreue und Wirksamkeit zwischen den Armen mit Deferasirox-Granulat und Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

zu verschiedenen Zeitpunkten (24 und 48 Wochen) nicht unterschiedlich waren. Das Sicherheitsprofil der Darreichungsformen Granulat und Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen war insgesamt vergleichbar.

Bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen und Eisenüberladung wurde die Behandlung mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einer randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Ein-Jahresstudie bewertet. Die Studie verglich die Wirksamkeit von zwei verschiedenen Dosierungen von Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Startdosis von 5 und 10 mg/kg/Tag, 55 Patienten in jedem Arm) mit dem passenden Placebo (56 Patienten). Die Studie schloss 145 Erwachsene und 21 pädiatrische Patienten ein. Der primäre Wirksamkeitsparameter war die Änderung der Lebereisenkonzentration (LIC) von Behandlungsbeginn nach 12 Monaten Behandlung. Einer der sekundären Wirksamkeitsparameter war die Änderung des Serumferritins zwischen Behandlungsbeginn und viertem Quartal. Bei einer Startdosis von 10 mg/kg/Tag führten Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zur Reduktion der Indikatoren für das Gesamtkörpereisen. Durchschnittlich reduzierte sich die Eisenkonzentration in der Leber um –3,80 mg Fe/g TG bei Patienten, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Startdosis 10 mg/kg/Tag) behandelt wurden, und erhöhte sich um 0,38 mg Fe/g TG bei Patienten, die mit Placebo ($p < 0{,}001$) behandelt wurden. Durchschnittlich reduzierte sich Serumferritin um –222,0 µg/l bei Patienten, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Startdosis 10 mg/kg/Tag) behandelt wurden, und erhöhte sich um 115 µg/l bei Patienten, die mit Placebo ($p < 0{,}001$) behandelt wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

EXJADE Filmtabletten zeigen eine höhere Bioverfügbarkeit im Vergleich zur Darreichungsform der EXJADE Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Nach Anpassung der Stärke war die Darreichungsform der Filmtabletten (360 mg Stärke) vergleichbar mit EXJADE Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (500 mg Stärke) hinsichtlich der mittleren Fläche unter der Kurve (AUC) der Plasmakonzentration im zeitlichen Verlauf im nüchternen Zustand. C_{max} war um 30 % erhöht (90%-KI: 20,3 % bis 40,0 %); eine Analyse der klinischen Exposition und Reaktion zeigte keinen Hinweis auf klinische relevante Effekte eines solchen Anstiegs.

Resorption
Deferasirox (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) wird nach oraler Gabe mit einer durchschnittlichen Zeit von etwa 1,5 bis 4 Stunden bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels (t_{max}) resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit (AUC) von Deferasirox (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) beträgt etwa 70 % im Vergleich zur intravenösen Gabe. Die absolute Bioverfügbarkeit der Darreichungsform Filmtablette wurde nicht bestimmt. Die Bioverfügbarkeit von Deferasirox-Filmtabletten war 36 % höher als die der Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Eine Studie zur Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln, bei der gesunden Probanden die Filmtabletten im nüchternen Zustand mit einer fettarmen (Fettgehalt < 10 % der Kalorien) oder fettreichen (Fettgehalt > 50 % der Kalorien) Mahlzeit gegeben wurden, zeigte, dass AUC und C_{max} nach einer fettarmen Mahlzeit geringfügig abnahmen (um 11 % bzw. 16 %). Nach einer fettreichen Mahlzeit waren AUC und C_{max} erhöht (um 18 % bzw. 29 %). Die C_{max}-Anstiege infolge der Änderung der Darreichungsform und aufgrund des Einflusses einer fettreichen Mahlzeit können additiv sein; daher wird empfohlen, die Filmtabletten entweder auf nüchternen Magen oder mit einer leichten Mahlzeit einzunehmen.

Verteilung
Deferasirox wird in hohem Maße (99 %) an Plasmaproteine gebunden, fast ausschließlich an Serumalbumin, und hat ein geringes Verteilungsvolumen von ungefähr 14 l bei Erwachsenen.

Biotransformation
Der Hauptstoffwechselweg von Deferasirox besteht in einer Glukuronidierung mit nachfolgender biliärer Ausscheidung. Es erfolgt wahrscheinlich eine Dekonjugation von Glukuroniden im Darm mit nachfolgender Reabsorption (entero-hepatischer Kreislauf). In einer klinischen Prüfung mit gesunden Freiwilligen führte die Einnahme von Colestyramin nach einer Einmaldosis Deferasirox zu einem Abfall der Bioverfügbarkeit von Deferasirox (AUC) um 45 %.

Deferasirox wird hauptsächlich durch UGT1A1 und in geringerem Ausmaß durch UGT1A3 glukuronidiert. Der durch CYP450 katalysierte (oxidative) Metabolismus von Deferasirox ist beim Menschen gering (ca. 8 %). *In vitro* wurde keine Hemmung des Deferasirox-Metabolismus durch Hydroxyharnstoff beobachtet.

Elimination
Deferasirox und seine Metaboliten werden vorwiegend (84 % der Dosis) in den Fäzes ausgeschieden. Die renale Exkretion von Deferasirox und seinen Metaboliten ist minimal (8 % der Dosis). Die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt 8 bis 16 Stunden. Die Transportproteine MRP2 und MXR (BCRP) sind an der biliären Ausscheidung von Deferasirox beteiligt.

Linearität/Nicht-Linearität
Die C_{max} und AUC_{0-24h} von Deferasirox nehmen im Steady-State annähernd linear zur Dosis zu. Nach Mehrfachdosierung erhöhte sich die Exposition um den Kumulationsfaktor 1,3 bis 2,3.

Besondere Patientengruppen
Pädiatrische Patienten
Die Gesamtbioverfügbarkeit war bei Jugendlichen (12 bis ≤ 17 Jahre) und Kindern (2 bis < 12 Jahre) nach einmaliger und mehrfacher Gabe von Deferasirox geringer als bei erwachsenen Patienten. Bei Kindern unter 6 Jahren war die Exposition ungefähr 50 % geringer als bei Erwachsenen. Da individuell nach dem Ansprechen dosiert wird, sind keine klinischen Konsequenzen zu erwarten.

Geschlecht
Frauen haben im Vergleich zu Männern eine leicht erniedrigte apparente Clearance (um 17,5 %). Da individuell nach dem Ansprechen dosiert wird, sind keine klinischen Konsequenzen zu erwarten.

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) wurde die Pharmakokinetik von Deferasirox nicht untersucht.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen
Das pharmakokinetische Verhalten von Deferasirox wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht. Die Pharmakokinetik von Deferasirox wurde durch Erhöhung der Lebertransaminasen bis zum 5-Fachen des oberen Normwerts nicht beeinflusst.

In einer klinischen Studie, in der Einzeldosen von 20 mg/kg Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verwendet wurden, war der durchschnittliche Plasmaspiegel bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) bzw. mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung um 16 % bzw. um 76 % im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion erhöht. Die durchschnittliche C_{max} von Deferasirox war bei Studienteilnehmern mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung um 22 % erhöht. Die Bioverfügbarkeit war bei einem Studienteilnehmer mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) um das 2,8-Fache erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die wichtigsten Befunde waren Nephrotoxizität und Trübung der Augenlinse (Katarakt). Bei neugeborenen und jungen Tieren waren die Befunde ähnlich. Als hauptsächliche Ursache der Nephrotoxizität wird der Eisenmangel bei Tieren angesehen, die vorher nicht mit Eisen überladen waren.

In-vitro-Untersuchungen zur Genotoxizität waren negativ (Ames-Test, Chromosomen-Aberrations-Test), während Deferasirox in letalen Dosen *in vivo* die Bildung von Mikronuklei im Knochenmark, aber nicht in der Leber, von nicht eisenbeladenen Ratten verursachte. In eisenvorbeladenen Ratten wurden derartige Effekte nicht beobachtet. Deferasirox war bei Gabe an Ratten in einer Zweijahresstudie und an transgene p53+/– heterozygote Mäuse in einer Sechsmonatsstudie nicht karzinogen.

Die potenzielle Toxizität auf die reproduktive Funktion wurde an Ratten und Kaninchen untersucht. Deferasirox war nicht teratogen, führte aber in hohen Dosen, die für das nicht eisenüberladene Muttertier stark

toxisch waren, zu einer erhöhten Inzidenz von Skelettveränderungen und Totgeburten bei Ratten. Auf die Fertilität oder die reproduktive Funktion hatte Deferasirox keine weiteren Auswirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Poloxamer

Filmüberzug:
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol (4000)
Talkum
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.

Einzelpackungen mit 30 oder 90 Filmtabletten oder Bündelpackungen mit 300 (10 Packungen mit 30) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EXJADE 90 mg Filmtabletten
EU/1/06/356/011
EU/1/06/356/012
EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg Filmtabletten
EU/1/06/356/014
EU/1/06/356/015
EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg Filmtabletten
EU/1/06/356/017
EU/1/06/356/018
EU/1/06/356/019

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. August 2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. April 2016

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

---

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0

Medizinischer InfoService
Telefon: (09 11) 273-12 100
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

13. WEITERE INFORMATIONEN

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel weitere behördlich genehmigte Informationsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim Novartis Pharma Info-Service (siehe Abschnitt 12) angefordert oder von der Website www.novartis.de/exjade-rm heruntergeladen werden.

NOVARTIS

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt