

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EXJADE 500 mg dispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dispergeerbare tablet bevat 500 mg deferasirox.

Hulpstof:

Elke dispergeerbare tablet bevat 544 mg lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tablet

Gebroken witte, ronde, platte tabletten met schuine randen en inscripties (NVR op de ene en J 500 op de andere zijde).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

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

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

Startdosering

De aanbevolen startdosering van EXJADE is 20 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

Een startdosering van 30 mg/kg per dag kan worden overwogen bij patiënten bij wie een reductie van een toegenomen ijzerniveau in het lichaam noodzakelijk is en die tevens meer dan 14 ml/kg/maand rode bloedcellen (ongeveer >4 eenheden/maand voor een volwassene) krijgen.

Een startdosering van 10 mg/kg per dag kan worden overwogen bij patiënten bij wie geen reductie van een toegenomen ijzerniveau in het lichaam noodzakelijk is en die tevens minder dan 7 ml/kg/maand rode bloedcellen (ongeveer <2 eenheden/maand voor een volwassene) krijgen. De respons van de patiënt moet worden gecontroleerd en een dosisverhoging moet worden overwogen als onvoldoende werkzaamheid wordt bereikt (zie rubriek 5.1).

Voor patiënten die al goed worden behandeld met deferoxamine, kan een startdosering van EXJADE die getalsmatig de helft bedraagt van de dosis deferoxamine, worden overwogen (bijv. een patiënt die 40 mg/kg/dag deferoxamine gedurende 5 dagen per week (of equivalent) krijgt, kan worden omgezet naar een startdosis van 20 mg/kg/dag EXJADE). Wanneer dit resulteert in een dosis van minder dan 20 mg/kg lichaamsgewicht per dag, moet de respons van de patiënt worden gecontroleerd en moet een dosisverhoging worden overwogen als onvoldoende werkzaamheid wordt bereikt (zie rubriek 5.1).

Onderhoudsdosis

Aangeraden wordt om serumferritine elke maand te controleren en de dosis van EXJADE indien nodig elke 3 tot 6 maanden aan te passen op basis van de ontwikkeling van de waarde van het serumferritine. Dosisaanpassingen kunnen worden gedaan in stappen van 5 tot 10 mg/kg en kunnen worden aangepast aan de respons van de individuele patiënt en het therapeutisch doel (onderhoud of reductie van ijzerbelasting). Bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn bij een dosering van 30 mg/kg (bijv. serumferritinewaarden die voortdurend boven 2.500 µg/l zijn en geen dalende tendens laten zien in de tijd), zouden doseringen tot 40 mg/kg overwogen kunnen worden. De beschikbaarheid van data over langdurige werkzaamheid en veiligheid van EXJADE gebruikt bij doseringen hoger dan 30 mg/kg is momenteel beperkt (264 patiënten zijn gemiddeld 1 jaar gevolgd na dosisverhoging). Wanneer alleen een zeer zwakke controle van hemosiderose is bereikt bij doseringen tot 30 mg/kg, geeft een verdere verhoging (tot een maximum van 40 mg/kg) mogelijk geen toereikende controle en zouden alternatieve behandelingsmogelijkheden overwogen kunnen worden. Wanneer onvoldoende controle wordt bereikt met doseringen hoger dan 30 mg/kg dient behandeling met deze doseringen niet te worden voortgezet en zouden alternatieve behandelingsmogelijkheden, indien mogelijk, overwogen moeten worden. Doses hoger dan 40 mg/kg worden niet aanbevolen omdat er slechts beperkte ervaring is met hogere doses dan deze.

Bij patiënten behandeld met doseringen hoger dan 30 mg/kg dienen dosisverlagingen in stappen van 5 tot 10 mg/kg te worden overwogen wanneer controle bereikt is (bijv. serumferritinewaarden die voortdurend onder 2.500 µg/l zijn en een dalende tendens laten zien in de tijd). Bij patiënten van wie de serumferritine waarde het doel heeft bereikt (gewoonlijk tussen 500 en 1.000 µg/l), dienen dosisverlagingen in stappen van 5 tot 10 mg te worden overwogen om serumferritine waarden binnen het beoogde gebied te houden. Als het serumferritine consequent lager is dan 500 µg/l, dient een onderbreking van de behandeling te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Ouderen (≥65 jaar)

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

Pediatrische patiënten

De dosisaanbevelingen voor kinderen van 2 tot 17 jaar zijn dezelfde als voor volwassen patiënten. Bij het berekenen van de dosering dient rekening te worden gehouden met gewichtsveranderingen bij kinderen met de tijd.

Bij kinderen van 2 tot 5 jaar oud is de blootstelling lager dan bij volwassenen (zie rubriek 5.2). Deze

leeftijdsgroep kan daarom een hogere dosis nodig hebben dan volwassenen. De startdosis dient echter dezelfde te zijn als bij volwassenen, gevolgd door individuele titratie.

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

Patiënten met nierfunctiestoornissen

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

Patiënten met leverfunctiestoornissen

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

EXJADE dient eenmaal daags te worden ingenomen op een nuchtere maag ten minste 30 minuten vóór voedselname, bij voorkeur dagelijks op hetzelfde tijdstip (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

De tabletten worden gedispergeerd door ze in een glas water, sinaasappelsap of appelsap te roeren (100 tot 200 ml) totdat een fijne suspensie is verkregen. Nadat de suspensie is ingenomen, dient het restant opnieuw te worden gesuspenseerd in een klein volume water of sap en ingenomen. De tabletten mogen niet worden fijngekauwd of in hun geheel worden doorgeslikt (zie ook rubriek 6.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

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

Patiënten met geschatte creatinineklaring <60 ml/min.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierfunctie:

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

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

De oorzaken van de stijgingen in serumcreatinine zijn niet opgehelderd. Speciale aandacht is vereist voor het controleren van het serumcreatinine bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die de nierfunctie onderdrukken, en bij patiënten die hoge doses EXJADE en/of weinig transfusies

(<7 ml/kg/maand rode bloedcellen of <2 eenheden/maand voor een volwassene) krijgen. In klinische studies is geen verhoging van de renale bijwerkingen gevonden na dosisverhoging tot doseringen boven 30 mg/kg, een verhoogd risico op renale bijwerkingen bij EXJADE-doseringen boven 30 mg/kg kan echter niet worden uitgesloten.

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

Voor volwassenen kan de dagdosering worden verlaagd met 10 mg/kg, indien een stijging in serumcreatinine met >33% boven het gemiddelde van de metingen vóór de behandeling en dalingen in geschatte creatinineklaring onder de ondergrens van de normaalwaarden (<90 ml/min) worden waargenomen bij twee achtereenvolgende visites, en wanneer deze niet kunnen worden toegeschreven aan andere oorzaken (zie rubriek 4.2). Voor kinderen kan de dosering worden verlaagd met 10 mg/kg indien bij twee achtereenvolgende visites de geschatte creatinineklaring daalt onder de ondergrens van de normaalwaarden (<90 ml/min) en/of serumcreatininespiegels stijgen boven de bovengrens van de normaalwaarden passend bij de leeftijd.

Voor volwassenen en kinderen geldt dat de behandeling moet worden onderbroken na een dosisverlaging, indien een stijging in serumcreatinine >33% boven het gemiddelde van de metingen vóór de behandeling wordt waargenomen en/of wanneer de berekende creatinineklaring onder de ondergrens van de normaalwaarden daalt. Afhankelijk van de individuele klinische omstandigheden kan de behandeling opnieuw worden gestart.

Renale tubulopathie is voornamelijk gemeld bij kinderen en adolescenten met bètathalassemie die werden behandeld met EXJADE. Testen op proteïnurie dienen maandelijks te worden uitgevoerd. Indien nodig kunnen additionele markers van de niertubulusfunctie (bijvoorbeeld glycosurie bij niet-diabetici, lage serumspiegels van kalium, fosfaat, magnesium of uraat, fosfaturie, aminoacidurie) ook worden gecontroleerd. Dosisverlaging of onderbreking kan worden overwogen indien er afwijkingen in spiegels van tubulaire markers zijn, en/of indien dit klinisch geïndiceerd is.

Indien, ondanks dosisverlaging en onderbreking, het serumcreatinine significant verhoogd blijft en er ook een persisterende afwijking in een andere marker van de nierfunctie is (bijvoorbeeld proteïnurie, Fanconi-syndroom), dient de patiënt te worden verwezen naar een nefroloog en kunnen verdere gespecialiseerde onderzoeken (bijvoorbeeld nierbiopsie) worden overwogen.

Leverfunctie:

Stijgingen in leverfunctietesten zijn waargenomen bij patiënten die worden behandeld met EXJADE. Postmarketing gevallen van leverfalen, soms met fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met EXJADE. In de meeste meldingen van leverfalen betrof het patiënten met significante ziekte-toestanden, waaronder al aanwezige levercirrose. De rol van EXJADE als bijdragende of verergerende factor kan echter niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.8).

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

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

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

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

Gastro-intestinaal

Er is melding gemaakt van bovenste gastro-intestinale ulceraties en bloedingen bij patiënten, waaronder kinderen en adolescenten, die EXJADE kregen. Multiële ulceraties zijn waargenomen bij sommige patiënten (zie rubriek 4.8). Er zijn meldingen geweest van fatale gastro-intestinale bloedingen, in het bijzonder bij oudere patiënten met hematologische maligniteiten en/of een verlaagd aantal bloedplaatjes. Artsen en patiënten moeten alert blijven op tekenen en symptomen van gastro-intestinale ulceraties en bloedingen tijdens de behandeling met EXJADE en direct aanvullend onderzoek en behandeling starten indien er een vermoeden is van een ernstige gastro-intestinale bijwerking. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die EXJADE innemen in combinatie met stoffen waarvan bekend is dat ze een ulcerogeen vermogen hebben, zoals NSAID's, corticosteroiden of orale bisfosfonaten, bij patiënten die anticoagulantia krijgen en bij patiënten met het aantal bloedplaatjes onder $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/l$) (zie rubriek 4.5).

Huidaandoeningen

Huidrashes kunnen optreden tijdens behandeling met EXJADE. In de meeste gevallen verdwijnt de rash spontaan. Wanneer onderbreking van de behandeling nodig is, mag de behandeling opnieuw worden gestart nadat de rash is verdwenen, met een lagere dosering gevolgd door geleidelijke dosisverhoging. In ernstige gevallen kon deze herintroductie uitgevoerd worden in combinatie met een korte periode van toediening van een oraal steroïd.

Overgevoelighedsreacties

Gevalen van ernstige overgevoelighedsreacties (zoals anafylaxie en angioedeem) zijn gemeld bij patiënten die EXJADE kregen, waarbij de reactie in de meeste gevallen optrad binnen de eerste maand van de behandeling (zie rubriek 4.8). Als dergelijke reacties optreden, dient EXJADE te worden gestaakt en dient geschikte medische interventie te worden gestart.

Gezichtsvermogen en gehoor

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

Bloedaandoeningen

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

Overige aandachtspunten

Maandelijks controle van het serumferritine wordt aanbevolen om de respons van de patiënt op de

behandeling te beoordelen (zie rubriek 4.2). Indien het serumferritine steeds lager is dan 500 µg/l, dient een onderbreking van de behandeling te worden overwogen.

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

In een klinisch onderzoek werden groei en seksuele ontwikkeling van kinderen die werden behandeld met EXJADE tot maximaal 5 jaar, niet beïnvloed. Echter, als een algemene voorzorgsmaatregel bij de behandeling van kinderen met transfusiegebonden ijzerstapeling moeten lichaamsgewicht, lengte en seksuele ontwikkeling met regelmatige tussenpozen (elke 12 maanden) gecontroleerd worden.

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

Elk tablet bevat 544 mg lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie, glucose-galactosemalabsorptie of ernstige lactasedeficiëntie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

De biologische beschikbaarheid van deferasirox was in wisselende mate toegenomen wanneer het werd ingenomen met voedsel. EXJADE moet daarom op een nuchtere maag worden ingenomen, tenminste 30 minuten voor voedselinname, bij voorkeur dagelijks op hetzelfde tijdstip (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

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

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

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

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

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

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

Gelijktijdige toediening van EXJADE en vitamine C is niet formeel onderzocht. Doses van vitamine C tot maximaal 200 mg per dag zijn niet in verband gebracht met nadelige gevolgen.

Er is geen interactie waargenomen tussen EXJADE en digoxine bij gezonde volwassen vrijwilligers.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van EXJADE op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die de soms voorkomende bijwerking duizeligheid

ervaren, moeten voorzichtigheid betrachten bij het rijden en bij het bedienen van machines (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tot de meest frequente reacties die zijn gemeld tijdens chronische behandeling met EXJADE bij volwassen patiënten en kinderen behoren gastroïntestinale bijwerkingen bij ongeveer 26% van de patiënten (voornamelijk misselijkheid, braken, diarree of buikpijn) en huidrash bij ongeveer 7% van de patiënten. Diarree is vaker gemeld bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 5 jaar en bij ouderen. Deze reacties zijn dosisafhankelijk, meestal mild tot matig en in het algemeen van voorbijgaande aard. Ze verdwijnen meestal zelfs als de behandeling wordt voortgezet.

Tijdens klinische onderzoeken kwamen stijgingen in serumcreatinine van >33% bij twee of meer opeenvolgende metingen, soms boven de bovengrens van de normaalwaarden, voor bij ongeveer 36% van de patiënten. Deze waren dosisafhankelijk. Bij ongeveer tweederde van de patiënten die stijging in serumcreatinine hadden, keerden de waarden terug onder het 33%-niveau zonder dosisaanpassing. Bij de resterende eenderde reageerde de stijging in het serumcreatinine niet altijd op een dosisverlaging of een dosisonderbreking. In sommige gevallen werd een stabilisatie van het serumcreatinine inderdaad waargenomen na dosisverlaging (zie rubriek 4.4).

Tabellarische lijst met bijwerkingen

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

Tabel 1

| | |
|--|---|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | |
| Niet bekend: | Pancytopenie ¹ , trombocytopenie ¹ |
| Immuunsysteemaandoeningen | |
| Niet bekend: | Overgevoeligheidsreacties (met inbegrip van anafylaxie en angio-oedeem) ¹ |
| Psychische stoornissen | |
| Soms: | Angst, slaapstoornissen |
| Zenuwstelselaandoeningen | |
| Vaak: | Hoofdpijn |
| Soms: | Duizeligheid |
| Oogaandoeningen | |
| Soms: | Immatuur cataract, maculopathie |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | |
| Soms: | Gehoerverlies |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | |
| Soms: | Faryngolaryngeale pijn |
| Maagdarmstelselaandoeningen | |
| Vaak: | Diarree, obstipatie, braken, misselijkheid, buikpijn, zwelling van de buik, dyspepsie |
| Soms: | Gastro-intestinale bloedingen, maagzweer (waaronder multipale ulceraties), duodenumzweer, gastritis |
| Zelden: | Oesofagitis |
| Lever- en galaandoeningen | |
| Vaak: | Transaminasestijgingen |
| Soms: | Hepatitis, cholelithiasis |
| Niet bekend: | Leverfalen ¹ |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | |

| | |
|--|---|
| Vaak: | Rash, pruritus |
| Soms: | Pigmentatiestoornissen |
| Niet bekend: | Leukocytoclastische vasculitis ¹ , urticaria ¹ , erythema multiforme ¹ , alopecia ¹ |
| Nier- en urinewegaandoeningen | |
| Zeer vaak: | Bloedcreatininesstijgingen |
| Vaak: | Proteïnurie |
| Soms: | Renale tubulopathie (verworven Fanconi-syndroom), glycosurie |
| Niet bekend: | Acuut nierfalen ¹ , tubulo-interstitiële nefritis ¹ |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | |
| Soms: | Koorts, oedeem, moeheid |

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

Galstenen en gerelateerde galwegaandoeningen werden gemeld bij ongeveer 2% van de patiënten. Stijgingen van levertransaminasen werden gemeld als bijwerking bij 2% van de patiënten. Transaminasestijgingen hoger dan 10 keer de bovengrens van de normaalwaarden, hetgeen suggestief is voor hepatitis, kwamen soms voor (0,3%). Tijdens postmarketing-ervaringen werd leverfalen, soms met fatale afloop, gemeld met EXJADE, voornamelijk bij patiënten met al aanwezige levercirrose (zie rubriek 4.4). Zoals met andere ijzerchelatietherapieën werden soms hoge frequentie gehoorverlies en lenstroebelingen (immatuur cataract) gemeld bij patiënten die werden behandeld met EXJADE (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

Renale tubulopathie werd voornamelijk gemeld bij kinderen en adolescenten met bètathalassemie behandeld met EXJADE.

4.9 Overdosering

Gevallen van overdosering (2-3 maal de voorgeschreven dosis gedurende enkele weken) zijn gerapporteerd. In één geval resulteerde dit in hepatitis zonder duidelijke symptomen wat na een dosisonderbreking verdween. Eenmalige doses van 80 mg/kg bij thalassemiepatiënten met ijzerstapelings veroorzaakten misselijkheid en diarree van milde aard.

Acute tekenen van overdosering kunnen misselijkheid, braken, hoofdpijn en diarree inhouden. Overdosering kan worden behandeld door het induceren van braken of door maagspoeling, en door symptomatische behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ijzerchelatie-agens, ATC-code: V03AC03

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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

Uit preklinische en klinische onderzoeken bleek dat EXJADE net zo actief kon zijn als deferoxamine wanneer het gebruikt werd in een dosisverhouding van 2:1 (d.w.z. een dosis van EXJADE die getalsmatig de helft was van de deferoxamine dosis). Deze dosisaanbeveling was echter niet van tevoren beoordeeld in de klinische onderzoeken.

Bij patiënten met ijzerconcentraties in de lever ≥ 7 mg Fe/g droog gewicht met verschillende zeldzame anemieën of sikkelcelziekte, produceerde EXJADE tot maximaal 20 en 30 mg/kg bovendien een afname in ijzerconcentratie in de lever en serumferritine die vergelijkbaar was met die verkregen bij patiënten met bètathalassemie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Deferasirox wordt geabsorbeerd na orale toediening met een mediane tijd tot de maximale plasmaconcentratie (t_{max}) van ongeveer 1,5 tot 4 uur. De absolute biologische beschikbaarheid (AUC)

van deferasirox uit EXJADE tabletten is ongeveer 70% vergeleken met een intraveneuze dosering. Totale blootstelling (AUC) was ongeveer verdubbeld wanneer de tabletten samen werden ingenomen met een ontbijt met hoog vetgehalte (vetgehalte >50% van de calorieën) en nam toe met ongeveer 50% wanneer samen ingenomen met een standaard ontbijt. De biologische beschikbaarheid (AUC) van deferasirox was matig verhoogd (ongeveer 13-25%) wanneer het werd ingenomen 30 minuten voor de maaltijd met een normaal of hoog vetgehalte.

Verdeling

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

Biotransformatie

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

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

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Patiëntenkenmerken

Kinderen

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

Geslacht

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

Oudere patiënten

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

Nier- of leverfunctiestoornissen

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

In een klinisch onderzoek, waarbij eenmalige doses van 20 mg/kg deferasirox werden gegeven, was de gemiddelde blootstelling met 16% verhoogd bij proefpersonen met milde leverinsufficiëntie

(Child-Pugh classificatie A) en met 76% bij proefpersonen met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie B) in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie. De gemiddelde C_{max} van deferasirox bij proefpersonen met milde of matige leverinsufficiëntie was verhoogd met 22%. Bij één proefpersoon met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie C) was de blootstelling 2,8-maal verhoogd (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

In vitro genotoxiciteitstesten waren of negatief (Ames-test, chromosoomaberratietest) of positief (V79 screen). Deferasirox veroorzaakte vorming van micronuclei *in vivo* in het beenmerg, maar niet in de lever, van ratten zonder ijzerstapeling bij letale doses. Dergelijke effecten werden niet waargenomen bij ratten waarbij van te voren ijzerstapeling was geïnduceerd. Deferasirox was niet carcinogeen wanneer het werd toegediend aan ratten in een 2-jarige studie en transgene p53+/- heterozygote muizen in een studie van 6 maanden.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Crospovidon, type A
Cellulose, microkristallijn
Povidon
Natriumlaurylsulfaat
Siliciumdioxide (colloïdaal, watervrij)
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dispersie in koolzuurhoudende dranken of melk wordt niet aangeraden vanwege respectievelijk schuimen en langzame dispersie.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingen met 28, 84 of 252 dispergeerbare tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/06/356/005
EU/1/06/356/006
EU/1/06/356/009

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28.08.2006
Datum van laatste hernieuwing: 28.08.2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

19.12.2011

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