

**Exjade 125mg, 250mg, 500mg, Dispersible tablets** : הנדון

התכשירים שבנדון רשומים בישראל להתוויות הבאות:

EXJADE is indicated for the treatment of chronic iron overload due to blood transfusions (transfusional haemosiderosis) in adult and paediatric patients (aged 2 years and over).

EXJADE is also indicated for the treatment of chronic iron overload in patients with non-transfusion-dependent thalassaemia syndromes aged 10 years and older.

Chelation therapy should only be initiated when there is evidence of iron overload (liver iron concentration [LIC]  $\geq 5$  mg Fe/g dry weight [dw] or serum ferritin consistently  $>800$   $\mu\text{g/l}$ ). LIC is the preferred method of iron overload determination and should be used wherever available.

המרכיב הפעיל:  
Deferasirox 125 mg  
Deferasirox 250 mg  
Deferasirox 500 mg

**ברצוננו להודיעכם על עידכון העלון לרופא ולצרכן של התכשירים בנדון.**

עקב שינויים רבים בעלונים, מצורפים העלונים במלואם עם סימון השינויים.

(מידע שהתווסף מודגש בקו תחתון, מידע שנמחק – מסומן בקו חוצה, **החמרות** מודגשות בצהוב)

העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום

בברכה,

עדי אלוש  
רוקחת ממונה

~~This leaflet format has been determined by the Ministry of Health and the content thereof has been checked and approved in December 2015.~~

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

EXJADE<sup>®</sup> 125 mg, 250 mg, 500 mg

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Exjade 125mg: Each dispersible tablet contains 125 mg deferasirox.

Exjade 250mg: Each dispersible tablet contains 250 mg deferasirox.

Exjade 500mg: Each dispersible tablet contains 500 mg deferasirox.

Excipients with known effect:

Exjade 125mg: Each dispersible tablet contains about 136 mg lactose monohydrate and ~~0.33mg~~ 17mg sodium.

Exjade 250mg: Each dispersible tablet contains about 272 mg lactose monohydrate and ~~0.67mg~~ 34mg sodium.

Exjade 500mg: Each dispersible tablet contains about 544 mg lactose monohydrate and ~~10.34mg~~ 67mg sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Dispersible tablet

Exjade 125mg: White to slightly yellow, round, flat tablets with bevelled edges and imprints (NVR on one face and J 125 on the other). Approximate tablet dimensions 12 mm x 3.6 mm.

Exjade 250mg: White to slightly yellow, round, flat tablets with bevelled edges and imprints (NVR on one face and J 250 on the other). Approximate tablet dimensions 15 mm x 4.7 mm.

Exjade 500mg: White to slightly yellow, round, flat tablets with bevelled edges and imprints (NVR on one face and J 500 on the other). Approximate tablet dimensions 20 mm x 5.6 mm.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

EXJADE is indicated for the treatment of chronic iron overload due to blood transfusions (transfusional haemosiderosis) in adult and paediatric patients (aged 2 years and over).

EXJADE is also indicated for the treatment of chronic iron overload in patients with non-transfusion-dependent thalassaemia syndromes aged 10 years and older.

Chelation therapy should only be initiated when there is evidence of iron overload (liver iron concentration [LIC]  $\geq 5$  mg Fe/g dry weight [dw] or serum ferritin consistently  $>800$   $\mu\text{g/l}$ ). LIC is the

preferred method of iron overload determination and should be used wherever available.

## 4.2 Posology and method of administration

Treatment with EXJADE should be initiated and maintained by physicians experienced in the treatment of chronic iron overload.

### Posology -

#### ~~transfusional~~ *Transfusional iron overload*

It is recommended that treatment be started after the transfusion of approximately 20 units (about 100 ml/kg) of packed red blood cells (PRBC) or when there is evidence from clinical monitoring that chronic iron overload is present (e.g. serum ferritin >1,000 µg/l). Doses (in mg/kg) must be calculated and rounded to the nearest whole tablet size.

The goals of iron chelation therapy are to remove the amount of iron administered in transfusions and, as required, to reduce the existing iron burden.

**Caution should be taken during chelation therapy to minimise the risk of overchelation in all patients (see section 4.4).**

Table 1 Recommended doses for transfusional iron overload

	<u>Dispersible tablets</u>	<u>Transfusions</u>	<u>Serum ferritin</u>
<u>Starting dose</u>	<u>20 mg/kg/day</u>	After 20 units (about 100 ml/kg) of PRBC	<u>&gt;1,000 µg/l</u>
<u>Alternative starting doses</u>	<u>30 mg/kg/day</u>	<u>&gt;14 ml/kg/month of PRBC (approx. &gt;4 units/month for an adult)</u>	
	<u>10 mg/kg/day</u>	<u>&lt;7 ml/kg/month of PRBC (approx. &lt;2 units/month for an adult)</u>	
<u>For patients well managed on deferoxamine</u>	<u>Half of deferoxamine dose</u>		
<u>Monitoring</u>			<u>Monthly</u>
<u>Target range</u>			<u>500-1,000 µg/l</u>
<u>Adjustment steps (every 3-6 months)</u>	<u>Increase</u> <u>5-10 mg/kg/day</u> <u>Up to 40 mg/kg/day</u>		<u>&gt;2,500 µg/l</u>
	<u>Decrease</u> <u>5--10 mg/kg/day</u> <u>In patients treated with doses &gt;30 mg/kg/day</u>		<u>&lt;2,500 µg/l</u>
	<u>-When target is reached</u>		<u>500-1,000 µg/l</u>
<u>Maximum dose</u>	<u>40 mg/kg/day</u>		
<u>Consider interruption</u>			<u>&lt;500 µg/l</u>

*Starting dose*

The recommended initial daily dose of EXJADE is 20 mg/kg body weight.

An initial daily dose of 30 mg/kg may be considered for patients who require reduction of elevated body iron levels and who are also receiving more than 14 ml/kg/month of packed red blood cells (approximately >4 units/month for an adult).

An initial daily dose of 10 mg/kg may be considered for patients who do not require reduction of body iron levels and who are also receiving less than 7 ml/kg/month of packed red blood cells (approximately <2 units/month for an adult). The patient's response must be monitored and a dose increase should be considered if sufficient efficacy is not obtained (see section 5.1).

For patients already well managed on treatment with deferoxamine, a starting dose of EXJADE that is numerically half that of the deferoxamine dose could be considered (e.g. a patient receiving 40 mg/kg/day of deferoxamine for 5 days per week (or equivalent) could be transferred to a starting

daily dose of 20 mg/kg/day of EXJADE). When this results in a daily dose less than 20 mg/kg body weight, the patient's response must be monitored and a dose increase should be considered if sufficient efficacy is not obtained (see section 5.1).

#### *Dose adjustment*

It is recommended that serum ferritin be monitored every month and that the dose of EXJADE be adjusted, if necessary, every 3 to 6 months based on the trends in serum ferritin. Dose adjustments may be made in steps of 5 to 10 mg/kg and are to be tailored to the individual patient's response and therapeutic goals (maintenance or reduction of iron burden). In patients not adequately controlled with doses of 30 mg/kg (e.g. serum ferritin levels persistently above 2,500 µg/l and not showing a decreasing trend over time), doses of up to 40 mg/kg may be considered. The availability of long-term efficacy and safety data with EXJADE used at doses above 30 mg/kg is currently limited (264 patients followed for an average of 1 year after dose escalation). If only very poor haemosiderosis control is achieved at doses up to 30 mg/kg, a further increase (to a maximum of 40 mg/kg) may not achieve satisfactory control, and alternative treatment options may be considered. If no satisfactory control is achieved at doses above 30 mg/kg, treatment at such doses should not be maintained and alternative treatment options should be considered whenever possible. Doses above 40 mg/kg are not recommended because there is only limited experience with doses above this level.

In patients treated with doses greater than 30 mg/kg, dose reductions in steps of 5 to 10 mg/kg should be considered when control has been achieved (e.g. serum ferritin levels persistently below 2,500 µg/l and showing a decreasing trend over time). In patients whose serum ferritin level has reached the target (usually between 500 and 1,000 µg/l), dose reductions in steps of 5 to 10 mg/kg should be considered to maintain serum ferritin levels within the target range and to minimise the risk of overchelation. If serum ferritin falls consistently below 500 µg/l, an interruption of treatment should be considered (see section 4.4).

#### Posology

##### nonNon-transfusion-dependent thalassaemia syndromes

Chelation therapy should only be initiated when there is evidence of iron overload (liver iron concentration [LIC] ≥5 mg Fe/g dry weight [dw] or serum ferritin consistently >800 µg/l). LIC is the preferred method of iron overload determination and should be used wherever available. Caution should be taken during chelation therapy to minimise the risk of over-chelation in all patients (see section 4.4).

-

Table 2 Recommended doses for non-transfusion-dependent thalassaemia syndromes

	<u>Dispersible tablets</u>	<u>Liver iron concentration (LIC)*</u>	<u>Serum ferritin</u>
<u>Starting dose</u>	<u>10 mg/kg/day</u>	<u>≥5 mg Fe/g dw</u>	<u>or</u> <u>≥800 µg/l</u>
<u>Monitoring</u>			<u>Monthly</u>
	<u>Increase</u>		
<u>Adjustment steps (every 3-6 months)</u>	<u>5-10 mg/kg/day</u>	<u>≥7 mg Fe/g dw</u>	<u>or</u> <u>≥2,000 µg/l</u>
	<u>Decrease</u>		
	<u>5-10 mg/kg/day</u>	<u>&lt;7 mg Fe/g dw</u>	<u>or</u> <u>≤2,000 µg/l</u>
<u>Maximum dose</u>	<u>20 mg/kg/day</u>		
	-----		
	<u>10 mg/kg/day</u>		
	<u>For adults</u>	<u>not assessed</u>	<u>and</u> <u>≤2,000 µg/l</u>
	<u>For paediatric patients</u>		
<u>Interruption</u>		<u>&lt;3 mg Fe/g dw</u>	<u>or</u> <u>&lt;300 µg/l</u>
<u>Retreatment</u>		<u>Not recommended</u>	

\*LIC is the preferred method of iron overload determination.

### *Starting dose*

The recommended initial daily dose of EXJADE in patients with non-transfusion-dependent thalassaemia syndromes is 10 mg/kg body weight.

### *Dose adjustment*

It is recommended that serum ferritin be monitored every month to assess the patient's response to therapy and to minimise the risk of overchelation (see section 4.4). After every 3 to 6 months of treatment, a dose increase in increments of 5 to 10 mg/kg should be considered if the patient's LIC is  $\geq 7$  mg Fe/g dw, or if serum ferritin is consistently  $>2,000$   $\mu\text{g/l}$  and not showing a downward trend, and the patient is tolerating the medicinal product well. Doses above 20 mg/kg are not recommended because there is no experience with doses above this level in patients with non-transfusion-dependent thalassaemia syndromes.

In patients in whom LIC was not assessed and serum ferritin is  $\leq 2,000$   $\mu\text{g/l}$ , dosing should not exceed 10 mg/kg.

For patients in whom the dose was increased to  $>10$  mg/kg, dose reduction to 10 mg/kg or less is recommended when LIC is  $<7$  mg Fe/g dw or serum ferritin is  $\leq 2,000$   $\mu\text{g/l}$ .

### *Treatment cessation*

Once a satisfactory body iron level has been achieved (LIC  $<3$  mg Fe/g dw or serum ferritin  $<300$   $\mu\text{g/l}$ ), treatment should be stopped. There are no data available on the retreatment of patients who reaccumulate iron after having achieved a satisfactory body iron level and therefore retreatment cannot be recommended.

### Special populations

#### *Elderly patients ( $\geq 65$ years of age)*

The dosing recommendations for elderly patients are the same as described above. In clinical ~~trials~~ studies, elderly patients experienced a higher frequency of adverse reactions than younger patients (in particular, diarrhoea) and should be monitored closely for adverse reactions that may require a dose adjustment.

#### *Paediatric population*

##### Transfusional iron overload:

The dosing recommendations for paediatric patients aged 2 to 17 years with transfusional iron overload are the same as for adult patients (see section 4.2). It is recommended that serum ferritin be monitored every month to assess the patient's response to therapy and to minimise the risk of overchelation (see section 4.4). Changes in weight of paediatric patients over time must be taken into account when calculating the dose.

In children with transfusional iron overload aged between 2 and 5 years, exposure is lower than in adults (see section 5.2). This age group may therefore require higher doses than are necessary in adults. However, the initial dose should be the same as in adults, followed by individual titration.

##### Non-transfusion-dependent thalassaemia syndromes:

In paediatric patients with non-transfusion-dependent thalassaemia syndromes, dosing should not exceed 10 mg/kg. In these patients, closer monitoring of LIC and serum ferritin is essential to avoid overchelation ~~(see section 4.4)~~. In addition to monthly serum ferritin assessments, LIC should be monitored every three months when serum ferritin is  $\leq 800$   $\mu\text{g/l}$ .

##### Children from birth to 23 months:

The safety and efficacy of EXJADE in children from birth to 23 months of age have not been established. No data are available.

#### *Patients with renal impairment*

EXJADE has not been studied in patients with renal impairment and is contraindicated in patients

with estimated creatinine clearance <60 ml/min (see sections 4.3 and 4.4).

#### *Patients with hepatic impairment*

EXJADE is not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). In patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B), the dose should be considerably reduced followed by progressive increase up to a limit of 50% (see sections 4.4 and 5.2), and EXJADE must be used with caution in such patients. Hepatic function in all patients should be monitored before treatment, every 2 weeks during the first month and then every month (see section 4.4).

#### Method of administration

For oral use.

EXJADE must be taken once daily on an empty stomach at least 30 minutes before food, preferably at the same time each day (see sections 4.5 and 5.2).

The tablets are dispersed by stirring in a glass of water or orange or apple juice (100 to 200 ml) until a fine suspension is obtained. After the suspension has been swallowed, any residue must be resuspended in a small volume of water or juice and swallowed. The tablets must not be chewed or swallowed whole (see also section 6.2).

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Combination with other iron chelator therapies as the safety of such combinations has not been established (see section 4.5).

Patients with estimated creatinine clearance <60 ml/min.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### Renal function:

~~EXJADE-Deferasirox~~ has been studied only in patients with baseline serum creatinine within the age-appropriate normal range.

During clinical ~~trials~~studies, increases in serum creatinine of >33% on  $\geq 2$  consecutive occasions, sometimes above the upper limit of the normal range, occurred in about 36% of patients. These were dose-dependent. About two-thirds of the patients showing serum creatinine increase returned below the 33% level without dose adjustment. In the remaining third the serum creatinine increase did not always respond to a dose reduction or a dose interruption. In some cases, only a stabilisation of the serum creatinine values has been observed after dose reduction. Cases of acute renal failure have been reported following post-marketing use of ~~deferasiroxEXJADE~~ (see section 4.8). In some post-marketing cases, renal function deterioration has led to renal failure requiring temporary or permanent dialysis.

The causes of the rises in serum creatinine have not been elucidated. Particular attention should therefore be paid to monitoring of serum creatinine in patients who are concomitantly receiving medicinal products that depress renal function, and in patients who are receiving high doses of ~~deferasiroxEXJADE~~ and/or low rates of transfusion (<7 ml/kg/month of packed red blood cells or <2 units/month for an adult). While no increase in renal adverse events was observed after dose escalation of EXJADE to doses above 30 mg/kg in clinical ~~trials~~studies, an increased risk of renal adverse events with EXJADE doses above 30 mg/kg cannot be excluded.

It is recommended that serum creatinine be assessed in duplicate before initiating therapy. **Serum**

**creatinine, creatinine clearance** (estimated with the Cockcroft-Gault or MDRD formula in adults and with the Schwartz formula in children) and/or plasma cystatin C levels **should be monitored prior to therapy, weekly in the first month after initiation or modification of therapy with EXJADE, and monthly thereafter.** Patients with pre-existing renal conditions and patients who are receiving medicinal products that depress renal function may be more at risk of complications. Care should be taken to maintain adequate hydration in patients who develop diarrhoea or vomiting.

There have been post-marketing reports of metabolic acidosis occurring during treatment with **deferasirox EXJADE**. The majority of these patients had renal impairment, renal tubulopathy (Fanconi's syndrome) or diarrhoea, or conditions where acid-base imbalance is a known complication. Acid-base balance should be monitored as clinically indicated in these populations. Interruption of EXJADE therapy should be considered in patients who develop metabolic acidosis.

**Post-marketing cases of severe forms of renal tubulopathy (such as Fanconi syndrome) and renal failure associated with changes in consciousness in the context of hyperammonaemic encephalopathy have been reported in patients treated with deferasirox, mainly in children. It is recommended that hyperammonaemic encephalopathy be considered and ammonia levels measured in patients who develop unexplained changes in mental status while on Exjade therapy.**

**Table 3 Dose adjustment and interruption of treatment for renal monitoring**

	<b>Serum creatinine</b>		<b>Creatinine clearance</b>
<b>Before initiation of therapy</b>	Twice (2x)	and	Once (1x)
<b>Contraindicated</b>			<b>&lt;60 ml/min</b>
<b>Monitoring</b>			
- First month after start of therapy or dose modification	Weekly	and	Weekly
- Thereafter	Monthly	and	Monthly
<b>Reduction of daily dose by 10 mg/kg/day, if following renal parameters are observed at two consecutive visits and cannot be attributed to other causes</b>			
Adult patients	>33% above pre-treatment average	and	Decreases <LLN* (<90 ml/min)
Paediatric patients	> age appropriate ULN**	and/or	Decreases <LLN* (<90 ml/min)
<b>After dose reduction, interrupt treatment, if</b>			
Adult and paediatric	Remains >33% above pre-treatment average	and/or	Decreases <LLN* (<90 ml/min)

\*LLN: lower limit of the normal range

\*\*ULN: upper limit of the normal range

Treatment may be reinitiated depending on the individual clinical circumstances.

Dose reduction or interruption may be also considered if abnormalities occur in levels of markers of renal tubular function and/or as clinically indicated:

- Proteinuria (test should be performed **prior to therapy** and monthly thereafter)
- Glycosuria in non-diabetics and low levels of serum potassium, phosphate, magnesium or urate, phosphaturia, aminoaciduria (monitor as needed).

Renal tubulopathy has been mainly reported in children and adolescents with beta-thalassaemia treated with EXJADE.

Patients should be referred to a renal specialist, and further specialised investigations (such as renal biopsy) may be considered if the following occur despite dose reduction and interruption:



- Serum creatinine remains significantly elevated and
- Persistent abnormality in another marker of renal function (e.g. proteinuria, Fanconi Syndrome).

For adult patients, the daily dose may be reduced by 10 mg/kg if a rise in serum creatinine by >33% above the average of the pre-treatment measurements and estimated creatinine clearance decreases below the lower limit of the normal range (<90 ml/min) are seen at two consecutive visits, and cannot be attributed to other causes (see section 4.2). For paediatric patients, the dose may be reduced by 10 mg/kg if estimated creatinine clearance decreases below the lower limit of the normal range (<90 ml/min) and/or serum creatinine levels rise above the age appropriate upper limit of normal at two consecutive visits.

After a dose reduction, for adult and paediatric patients, treatment should be interrupted if a rise in serum creatinine >33% above the average of the pre-treatment measurements is observed and/or the calculated creatinine clearance falls below the lower limit of the normal range. Treatment may be reinitiated depending on the individual clinical circumstances.

Tests for proteinuria should be performed monthly. As needed, additional markers of renal tubular function (e.g. glycosuria in non-diabetics and low levels of serum potassium, phosphate, magnesium or urate, phosphaturia, aminoaciduria) may also be monitored. Dose reduction or interruption may be considered if there are abnormalities in levels of tubular markers and/or if clinically indicated. Renal tubulopathy has been mainly reported in children and adolescents with beta-thalassaemia treated with EXJADE.

If, despite dose reduction and interruption, the serum creatinine remains significantly elevated and there is also persistent abnormality in another marker of renal function (e.g. proteinuria, Fanconi's Syndrome), the patient should be referred to a renal specialist, and further specialised investigations (such as renal biopsy) may be considered.

#### Hepatic function:

Liver function test elevations have been observed in patients treated with deferasiroxEXJADE. Post-marketing cases of hepatic failure, some of which were fatal, have been reported. Severe forms associated with changes in consciousness in the context of hyperammonaemic encephalopathy, may occur in patients treated with deferasirox, particularly in children. It is recommended that hyperammonaemic encephalopathy be considered and ammonia levels measured in patients who develop unexplained changes in mental status while on Exjade therapy. Care should be taken to maintain adequate hydration in patients who experience volume-depleting events (such as diarrhoea or vomiting), particularly in children with acute illness. sometimes fatal, have been reported in patients treated with deferasiroxEXJADE. Most reports of hepatic failure involved patients with significant comorbidities including pre-existing chronic liver conditions (including cirrhosis and hepatitis C) and multi-organ failure. However, †The role of deferasiroxEXJADE as a contributing or aggravating factor cannot be excluded (see section 4.8).

It is recommended that serum transaminases, bilirubin and alkaline phosphatase be checked before the initiation of treatment, every 2 weeks during the first month and monthly thereafter. If there is a persistent and progressive increase in serum transaminase levels that cannot be attributed to other causes, EXJADE should be interrupted. Once the cause of the liver function test abnormalities has been clarified or after return to normal levels, cautious re-initiation of treatment at a lower dose followed by gradual dose escalation may be considered.

EXJADE is not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) (see section 5.2).

**Table 4** Summary of safety monitoring recommendations:

Test	Frequency
Serum creatinine, <del>creatinine clearance and/or plasma cystatin C</del>	In duplicate prior to therapy. Weekly during first month of therapy <b>and during first month or</b> after dose modification. Monthly thereafter.
<del>Creatinine clearance and/or plasma cystatin C</del>	<b>Prior to therapy.</b> <del>Weekly during first month of therapy or after dose modification.</del> <del>Monthly thereafter.</del>
Proteinuria	<b>Prior to therapy.</b> <del>Monthly thereafter.</del> <b>Monthly</b>
Other markers of renal tubular function (such as glycosuria in non-diabetics and low levels of serum potassium, phosphate, magnesium or urate, phosphaturia, aminoaciduria)	As needed.
Serum transaminases, bilirubin, alkaline phosphatase	Prior to therapy. Every 2 weeks during first month of therapy. Monthly thereafter.
Auditory and ophthalmic testing	Prior to therapy. Annually thereafter.
Body weight, height and sexual development	<b>Prior to therapy.</b> Annually in paediatric patients.

In patients with a short life expectancy (e.g. high-risk myelodysplastic syndromes), especially when co-morbidities could increase the risk of adverse events, the benefit of EXJADE might be limited and may be inferior to risks. As a consequence, treatment with EXJADE is not recommended in these patients.

Caution should be used in elderly patients due to a higher frequency of adverse reactions (in particular, diarrhoea).

Data in children with non-transfusion-dependent thalassaemia are very limited (see section 5.1). As a consequence, EXJADE therapy should be closely monitored to detect ~~side effects~~ **adverse reactions** and to follow iron burden in the paediatric population. In addition, before treating heavily iron-overloaded children with non-transfusion-dependent thalassaemia with EXJADE, the physician should be aware that the consequences of long-term exposure in such patients are currently not known.

#### Gastrointestinal disorders

Upper gastrointestinal ulceration and haemorrhage have been reported in patients, including children and adolescents, receiving ~~deferasirox~~ **EXJADE**. Multiple ulcers have been observed in some patients (see section 4.8). There have been reports of ulcers complicated with digestive perforation. Also, there have been reports of fatal gastrointestinal haemorrhages, especially in elderly patients who had haematological malignancies and/or low platelet counts. Physicians and patients should remain alert for signs and symptoms of gastrointestinal ulceration and haemorrhage during EXJADE therapy. **In case of gastrointestinal ulceration or haemorrhage, EXJADE should be discontinued** and **promptly**

~~initiate~~ additional evaluation and treatment must be promptly initiated if a serious gastrointestinal adverse reaction is suspected. Caution should be exercised in patients who are taking EXJADE in combination with substances that have known ulcerogenic potential, such as NSAIDs, corticosteroids, or oral bisphosphonates, in patients receiving anticoagulants and in patients with platelet counts below 50,000/mm<sup>3</sup> (50 x 10<sup>9</sup>/l) (see section 4.5).

#### Skin disorders

Skin rashes may appear during EXJADE treatment. The rashes resolve spontaneously in most cases. When interruption of treatment may be necessary, treatment may be reintroduced after resolution of the rash, at a lower dose followed by gradual dose escalation. In severe cases this reintroduction could be conducted in combination with a short period of oral steroid administration. Severe cutaneous adverse reactions (SCARs) including Cases of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), which could be life-threatening or fatal, have been reported ~~post marketing~~. ~~The risk of other more severe skin reactions including (TEN [toxic epidermal necrolysis], DRESS [(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms]) cannot be excluded.~~ If ~~SJS or any SCAR other severe skin reaction~~ is suspected, EXJADE should be discontinued immediately and should not be reintroduced. At the time of prescription, patients should be advised of the signs and symptoms of severe skin reactions, and be closely monitored.

#### Hypersensitivity reactions

Cases of serious hypersensitivity reactions (such as anaphylaxis and angioedema) have been reported in patients receiving ~~deferasirox~~ EXJADE, with the onset of the reaction occurring in the majority of cases within the first month of treatment (see section 4.8). If such reactions occur, EXJADE should be discontinued and appropriate medical intervention instituted. Deferasirox should not be reintroduced in patients who have experienced a hypersensitivity reaction due to the risk of anaphylactic shock (see section 4.3).

#### Vision and hearing

Auditory (decreased hearing) and ocular (lens opacities) disturbances have been reported (see section 4.8). Auditory and ophthalmic testing (including fundoscopy) is recommended before the start of treatment and at regular intervals thereafter (every 12 months). If disturbances are noted during the treatment, dose reduction or interruption may be considered.

#### Blood disorders

There have been post-marketing reports of leukopenia, thrombocytopenia or pancytopenia (or aggravation of these cytopenias) and of aggravated anaemia in patients treated with ~~deferasirox~~ EXJADE. Most of these patients had pre-existing haematological disorders that are frequently associated with bone marrow failure. However, a contributory or aggravating role cannot be excluded. Interruption of treatment should be considered in patients who develop unexplained cytopenia.

#### Other considerations

Monthly monitoring of serum ferritin is recommended in order to assess the patient's response to therapy and to avoid overchelation (see section 4.2). Dose reduction or closer monitoring of renal and hepatic function, and serum ferritin levels are recommended during periods of treatment with high doses and when serum ferritin levels are close to the target range. If serum ferritin falls consistently below 500 µg/l (in transfusional iron overload) or below 300 µg/l (in non-transfusion-dependent thalassaemia syndromes), an interruption of treatment should be considered.

The results of the tests for serum creatinine, serum ferritin and serum transaminases should be recorded and regularly assessed for trends. ~~The results should also be noted in the provided patient's booklet.~~

In ~~one two~~ clinical ~~studystudies~~, growth and sexual development of paediatric patients treated with

~~deferasirox EXJADE~~ for up to 5 years were not affected (see section 4.8). However, as a general precautionary measure in the management of paediatric patients with transfusional iron overload, body weight, height and sexual development should be monitored **prior to therapy and** at regular intervals (every 12 months).

Cardiac dysfunction is a known complication of severe iron overload. Cardiac function should be monitored in patients with severe iron overload during long-term treatment with EXJADE.

#### Lactose content

The tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency ~~or~~ glucose-galactose malabsorption ~~or severe lactase deficiency~~ should not take this medicinal product.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

The safety of EXJADE ~~in~~ combination with other iron chelators has not been established. Therefore, it must not be combined with other iron chelator therapies (see section 4.3).

~~The concomitant administration of EXJADE with substances that have known ulcerogenic potential, such as NSAIDs (including acetylsalicylic acid at high dosage), corticosteroids or oral bisphosphonates may increase the risk of gastrointestinal toxicity (see section 4.4). The concomitant administration of EXJADE with anticoagulants may also increase the risk of gastrointestinal haemorrhage. Close clinical monitoring is required when deferasirox is combined with these substances.~~

#### Interaction with food

The bioavailability of deferasirox was increased to a variable extent when taken along with food. EXJADE must therefore be taken on an empty stomach at least 30 minutes before food, preferably at the same time each day (see sections 4.2 and 5.2).

#### Agents that may decrease EXJADE systemic exposure

Deferasirox metabolism depends on UGT enzymes. In a healthy volunteer study, the concomitant administration of EXJADE (single dose of 30 mg/kg) and the potent UGT inducer, rifampicin, (repeated dose of 600 mg/day) resulted in a decrease of deferasirox exposure by 44% (90% CI: 37% - 51%). Therefore, the concomitant use of EXJADE with potent UGT inducers (e.g. rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) may result in a decrease in EXJADE efficacy. The patient's serum ferritin should be monitored during and after the combination, and the dose of EXJADE adjusted if necessary.

Cholestyramine significantly reduced the deferasirox exposure in a mechanistic study to determine the degree of enterohepatic recycling (see section 5.2).

#### Interaction with midazolam and other agents metabolised by CYP3A4

In a healthy volunteer study, the concomitant administration of EXJADE and midazolam (a CYP3A4 probe substrate) resulted in a decrease of midazolam exposure by 17% (90% CI: 8% - 26%). In the clinical setting, this effect may be more pronounced. Therefore, due to a possible decrease in efficacy, caution should be exercised when deferasirox is combined with substances metabolised through CYP3A4 (e.g. ciclosporin, simvastatin, hormonal contraceptive agents, bepridil, ergotamine).

#### Interaction with repaglinide and other agents metabolised by CYP2C8

In a healthy volunteer study, the concomitant administration of ~~deferasirox EXJADE~~ as a moderate CYP2C8 inhibitor (30 mg/kg daily), with repaglinide, a CYP2C8 substrate, given as a single dose of 0.5 mg, increased repaglinide AUC and C<sub>max</sub> about 2.3-fold (90% CI [2.03-2.63]) and 1.6-fold (90% CI [1.42-1.84]), respectively. Since the interaction has not been established with dosages higher than

0.5 mg for repaglinide, the concomitant use of deferasirox with repaglinide should be avoided. If the combination appears necessary, careful clinical and blood glucose monitoring should be performed (see section 4.4). An interaction between deferasirox and other CYP2C8 substrates like paclitaxel cannot be excluded.

#### Interaction with theophylline and other agents metabolised by CYP1A2

In a healthy volunteer study, the concomitant administration of EXJADE as a CYP1A2 inhibitor (repeated dose of 30 mg/kg/day) and the CYP1A2 substrate theophylline (single dose of 120 mg) resulted in an increase of theophylline AUC by 84% (90% CI: 73% to 95%). The single dose  $C_{max}$  was not affected, but an increase of theophylline  $C_{max}$  is expected to occur with chronic dosing. Therefore, the concomitant use of deferasirox with theophylline is not recommended. If EXJADE and theophylline are used concomitantly, monitoring of theophylline concentration and theophylline dose reduction should be considered. An interaction between EXJADE and other CYP1A2 substrates cannot be excluded. For substances that are predominantly metabolised by CYP1A2 and that have a narrow therapeutic index (e.g. clozapine, tizanidine), the same recommendations apply as for theophylline.

#### Other information

The concomitant administration of EXJADE and aluminium-containing antacid preparations has not been formally studied. Although deferasirox has a lower affinity for aluminium than for iron, it is not recommended to take EXJADE tablets with aluminium-containing antacid preparations.

The concomitant administration of Exjade with substances that have known ulcerogenic potential, such as NSAIDs (including acetylsalicylic acid at high dosage), corticosteroids or oral bisphosphonates may increase the risk of gastrointestinal toxicity (see section 4.4). The concomitant administration of Exjade with anticoagulants may also increase the risk of gastrointestinal haemorrhage. Close clinical monitoring is required when deferasirox is combined with these substances.

~~The concomitant administration of EXJADE and vitamin C has not been formally studied. Doses of vitamin C up to 200 mg per day have not been associated with adverse consequences.~~

~~No interaction was observed between EXJADE and digoxin in healthy adult volunteers.~~

Concomitant administration of Exjade and busulfan resulted in an increase of busulfan exposure (AUC), but the mechanism of the interaction remains unclear. If possible, evaluation of the pharmacokinetics (AUC, clearance) of a busulfan test dose should be performed to allow dose adjustment.

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### Pregnancy

No clinical data on exposed pregnancies are available for deferasirox. Studies in animals have shown some reproductive toxicity at maternally toxic doses (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

As a precaution, it is recommended that EXJADE is not used during pregnancy unless clearly necessary.

EXJADE may decrease the efficacy of hormonal contraceptives (see section 4.5). Women of childbearing potential are recommended to use additional or alternative non-hormonal methods of contraception when using EXJADE.

### Breast-feeding

In animal studies, deferasirox was found to be rapidly and extensively secreted into maternal milk. No effect on the offspring was noted. It is not known if deferasirox is secreted into human milk. Breast-feeding while taking EXJADE is not recommended.

### Fertility

No fertility data is available for humans. In animals, no adverse effects on male or female fertility were found (see section 5.3).

## **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

~~EXJADE has minor influence on the ability to drive and use machines. No studies on the effects of EXJADE on the ability to drive and use machines have been performed.~~ Patients experiencing the uncommon adverse reaction of dizziness should exercise caution when driving or operating ~~machinery machines~~ (see section 4.8).

## **4.8 Undesirable effects**

### Summary of the safety profile

The most frequent reactions reported during chronic treatment with EXJADE in adult and paediatric patients include gastrointestinal disturbances ~~in about 26% of patients~~ (mainly nausea, vomiting, diarrhoea or abdominal pain) and skin rash ~~in about 7% of patients~~. Diarrhoea is reported more commonly in paediatric patients aged 2 to 5 years and in the elderly. These reactions are dose-dependent, mostly mild to moderate, generally transient and mostly resolve even if treatment is continued.

During clinical ~~studies, dose-dependent~~ trials, increases in serum creatinine ~~of >33% on two or more consecutive occasions, sometimes above the upper limit of the normal range,~~ occurred in about 36% of patients, ~~though most remained within the normal range.~~ ~~Decreases in mean creatinine clearance have been observed in both paediatric and adult patients with beta-thalassemia and iron overload during the first year of treatment, but there is evidence that this does not decrease further in subsequent years of treatment.~~ Elevations of liver transaminases have been reported. Safety monitoring schedules for renal and liver parameters are recommended. Auditory (decreased hearing) and ocular (lens opacities) disturbances are uncommon, and yearly examinations are also recommended. ~~These were dose dependent. About two thirds of the patients showing serum creatinine increase returned below the 33% level without dose adjustment. In the remaining third the serum creatinine increase did not always respond to a dose reduction or a dose interruption. Indeed, in some cases, only a stabilisation of the serum creatinine values has been observed after dose reduction (see section 4.4).~~

~~In a retrospective meta-analysis of 2,102 adult and paediatric beta-thalassaemia patients with transfusional iron overload (including patients with different characteristics such as transfusion intensity, posology and treatment duration) treated in two randomised clinical trials and four open label studies of up to five years' duration, a mean creatinine clearance decrease of 13.2% in adult patients (95% CI: 14.4% to 12.1%; n=935) and 9.9% (95% CI: 11.1% to 8.6%; n=1,142) in paediatric patients was observed during the first year of treatment. In a subset of patients followed for more than one year (n=250 up to five years), no further decrease in mean creatinine clearance levels was observed in subsequent years.~~

~~In a 1 year, randomised, double blind, placebo controlled study in patients with non transfusion-dependent thalassaemia syndromes and iron overload, diarrhoea (9.1%), rash (9.1%), and nausea (7.3%) were the most frequent study drug related adverse events reported by patients receiving 10 mg/kg/day of EXJADE. Abnormal serum creatinine and creatinine clearance values were reported in 5.5% and 1.8%, respectively, of patients receiving 10 mg/kg/day of EXJADE. Elevations of liver transaminases greater than 2 times the baseline and 5 times the upper limit of normal were reported in~~

1.8% of patients treated with 10 mg/kg/day of EXJADE.

Severe cutaneous adverse reactions (SCARs), including Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) have been reported with the use of EXJADE (see section 4.4).

#### Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are ranked below using the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 154

<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	
Not known:	Pancytopenia <sup>1</sup> , thrombocytopenia <sup>1</sup> , anaemia aggravated <sup>1</sup> , neutropenia <sup>1</sup>
<b>Immune system disorders</b>	
Not known:	Hypersensitivity reactions (including anaphylactic reactions, anaphylaxis and angioedema) <sup>1</sup>
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Not known:	Metabolic acidosis <sup>1</sup>
<b>Psychiatric disorders</b>	
Uncommon:	Anxiety, sleep disorder
<b>Nervous system disorders</b>	
Common:	Headache
Uncommon:	Dizziness
<b>Eye disorders</b>	
Uncommon:	Early-onset cataract, maculopathy
Rare:	Optic neuritis
<b>Ear and labyrinth disorders</b>	
Uncommon:	Deafness, hearing loss
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	
Uncommon:	Laryngeal, pharyngeal, laryngeal pain
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Common:	Diarrhoea, constipation, vomiting, nausea, abdominal pain, abdominal distension, dyspepsia
Uncommon:	Gastrointestinal haemorrhage, gastric ulcer (including multiple ulcers), duodenal ulcer, gastritis
Rare:	Oesophagitis
Not known:	Gastrointestinal perforation <sup>1</sup> , acute pancreatitis <sup>1</sup>
<b>Hepatobiliary disorders</b>	
Common:	Transaminases increased
Uncommon:	Hepatitis, cholelithiasis
Not known:	Hepatic failure <sup>1,2</sup>
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
Common:	Rash, pruritus
Uncommon:	Pigmentation disorder
Rare:	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)
Not known:	Stevens-Johnson syndrome <sup>1</sup> , hypersensitivity leukoerythrocytic vasculitis <sup>1</sup> , urticaria <sup>1</sup> , erythema multiforme <sup>1</sup> , alopecia <sup>1</sup> , toxic epidermal necrolysis (TEN) <sup>1</sup>

### Renal and urinary disorders

Very common:	Blood creatinine increased
Common:	Proteinuria
Uncommon:	Renal <b>tubular disorder</b> <sup>2</sup> <del>tubulopathy</del> (acquired Fanconi <sup>2</sup> s syndrome), glycosuria
Not known:	Acute renal failure <sup>1,2</sup> , tubulointerstitial nephritis <sup>1</sup> , nephrolithiasis <sup>1</sup> , renal tubular necrosis <sup>1</sup>

### General disorders and administration site conditions

Uncommon:	Pyrexia, oedema, fatigue
-----------	--------------------------

<sup>1</sup> Adverse reactions reported during post-marketing experience. These are derived from spontaneous reports for which it is not always possible to reliably establish frequency or a causal relationship to exposure to the medicinal product.

<sup>2</sup> **Severe forms associated with changes in consciousness in the context of hyperammonaemic encephalopathy have been reported.**

### Description of selected adverse reactions

Gallstones and related biliary disorders were reported in about 2% of patients. Elevations of liver transaminases were reported as an adverse reaction in 2% of patients. Elevations of transaminases greater than 10 times the upper limit of the normal range, suggestive of hepatitis, were uncommon (0.3%). During post-marketing experience, hepatic failure, sometimes fatal, has been reported with EXJADE, ~~especially in patients with pre-existing liver cirrhosis~~ (see section 4.4). There have been post-marketing reports of metabolic acidosis. The majority of these patients had renal impairment, renal tubulopathy (Fanconi<sup>2</sup>s syndrome) or diarrhoea, or conditions where acid-base imbalance is a known complication (see section 4.4). **Cases of serious acute pancreatitis were observed without documented underlying biliary conditions.** ~~Serious acute pancreatitis may potentially occur as a complication of gallstones (and related biliary disorders).~~ As with other iron chelator treatment, high-frequency hearing loss and lenticular opacities (early cataracts) have been uncommonly observed in patients treated with ~~EXJADE-deferasirox~~ (see section 4.4).

### Creatinine clearance in transfusional iron overload

In a retrospective meta-analysis of 2,102 adult and paediatric beta-thalassaemia patients with transfusional iron overload treated with EXJADE in two randomised and four open label studies of up to five years' duration, a mean creatinine clearance decrease of 13.2% in adult patients (95% CI: -14.4% to -12.1%; n=935) and 9.9% (95% CI: -11.1% to -8.6%; n=1,142) in paediatric patients was observed during the first year of treatment. In 250 patients who were followed for up to five years, no further decrease in mean creatinine clearance levels was observed.

### Clinical study in patients with non-transfusion-dependent thalassaemia syndromes

In a 1-year study in patients with non-transfusion-dependent thalassaemia syndromes and iron overload (EXJADE at a dose of 10 mg/kg/day), diarrhoea (9.1%), rash (9.1%), and nausea (7.3%) were the most frequent study drug-related adverse events. Abnormal serum creatinine and creatinine clearance values were reported in 5.5% and 1.8% of patients, respectively. Elevations of liver transaminases greater than 2 times the baseline and 5 times the upper limit of normal were reported in 1.8% of patients.

### Paediatric population

In two clinical studies, growth and sexual development of paediatric patients treated with deferasirox for up to 5 years were not affected (see section 4.4).

Diarrhoea is reported more commonly in paediatric patients aged 2 to 5 years than in older patients.

Renal tubulopathy has been mainly reported in children and adolescents with beta-thalassaemia treated with ~~EXJADE-deferasirox~~. **In post-marketing reports, a high proportion of cases of metabolic acidosis occurred in children in the context of Fanconi syndrome.**



Acute pancreatitis has been reported, particularly in children and adolescents.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

**Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form**

(<http://forms.gov.it/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.health.gov.it> - <https://sideeffects.health.gov.it/>).

## **4.9 Overdose**

~~Cases of overdose (2-3 times the prescribed dose for several weeks) have been reported. In one case, this resulted in subclinical hepatitis which resolved after a dose interruption. Single doses of 80 mg/kg in iron-overloaded thalassaemic patients caused mild nausea and diarrhoea.~~

Early signs of acute overdose are digestive effects such as abdominal pain, diarrhoea, nausea and vomiting. Hepatic and renal disorders have been reported, including cases of liver enzyme and creatinine increased with recovery after treatment discontinuation. An erroneously administered single dose of 90 mg/kg led to Fanconi syndrome which resolved after treatment.

~~Acute signs of overdose may include nausea, vomiting, headache and diarrhoea. There is no specific antidote for deferasirox. Standard procedures for management of overdose may be indicated as well as symptomatic treatment. Overdose may be treated by induction of emesis or by gastric lavage, and by symptomatic treatment, as medically appropriate.~~

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Iron chelating agents, ATC code: V03AC03

#### Mechanism of action

Deferasirox is an orally active chelator that is highly selective for iron (III). It is a tridentate ligand that binds iron with high affinity in a 2:1 ratio. Deferasirox promotes excretion of iron, primarily in the faeces. Deferasirox has low affinity for zinc and copper, and does not cause constant low serum levels of these metals.

#### Pharmacodynamic effects

In an iron-balance metabolic study in iron-overloaded adult thalassaemic patients, EXJADE at daily doses of 10, 20 and 40 mg/kg induced the mean net excretion of 0.119, 0.329 and 0.445 mg Fe/kg body weight/day, respectively.

#### Clinical efficacy and safety

EXJADE has been investigated in 411 adult (age  $\geq 16$  years) and 292 paediatric patients (aged 2 to <16 years) with chronic iron overload due to blood transfusions. Of the paediatric patients 52 were aged 2 to 5 years. The underlying conditions requiring transfusion included beta-thalassaemia, sickle cell disease and other congenital and acquired anaemias (myelodysplastic syndromes [MDS], Diamond-Blackfan syndrome, aplastic anaemia and other very rare anaemias).

Daily treatment at doses of 20 and 30 mg/kg for one year in frequently transfused adult and paediatric patients with beta-thalassaemia led to reductions in indicators of total body iron; liver iron concentration was reduced by about -0.4 and -8.9 mg Fe/g liver (biopsy dry weight (dw)) on average, respectively, and serum ferritin was reduced by about -36 and -926  $\mu\text{g/l}$  on average, respectively. At these same doses the ratios of iron excretion: iron intake were 1.02 (indicating net iron balance) and

1.67 (indicating net iron removal), respectively. EXJADE induced similar responses in iron-overloaded patients with other anaemias. Daily doses of 10 mg/kg for one year could maintain liver iron and serum ferritin levels and induce net iron balance in patients receiving infrequent transfusions or exchange transfusions. Serum ferritin assessed by monthly monitoring reflected changes in liver iron concentration indicating that trends in serum ferritin can be used to monitor response to therapy. Limited clinical data (29 patients with normal cardiac function at baseline) using MRI indicate that treatment with EXJADE 10-30 mg/kg/day for 1 year may also reduce levels of iron in the heart (on average, MRI T2\* increased from 18.3 to 23.0 milliseconds).

The principal analysis of the pivotal comparative study in 586 patients suffering from beta-thalassaemia and transfusional iron overload did not demonstrate non-inferiority of EXJADE to deferoxamine in the analysis of the total patient population. It appeared from a post-hoc analysis of this study that, in the subgroup of patients with liver iron concentration  $\geq 7$  mg Fe/g dw treated with EXJADE (20 and 30 mg/kg) or deferoxamine (35 to  $\geq 50$  mg/kg), the non-inferiority criteria were achieved. However, in patients with liver iron concentration  $< 7$  mg Fe/g dw treated with EXJADE (5 and 10 mg/kg) or deferoxamine (20 to 35 mg/kg), non-inferiority was not established due to imbalance in the dosing of the two chelators. This imbalance occurred because patients on deferoxamine were allowed to remain on their pre-study dose even if it was higher than the protocol specified dose. Fifty-six patients under the age of 6 years participated in this pivotal study, 28 of them receiving EXJADE.

It appeared from preclinical and clinical studies that EXJADE could be as active as deferoxamine when used in a dose ratio of 2:1 (i.e. a dose of EXJADE that is numerically half of the deferoxamine dose). However, this dosing recommendation was not prospectively assessed in the clinical [trials studies](#).

In addition, in patients with liver iron concentration  $\geq 7$  mg Fe/g dw with various rare anaemias or sickle cell disease, EXJADE up to 20 and 30 mg/kg produced a decrease in liver iron concentration and serum ferritin comparable to that obtained in patients with beta-thalassaemia.

[A placebo-controlled randomised study was performed in 225 patients with MDS \(Low/Int-1 risk\) and transfusional iron overload. The results of this study suggest that there is a positive impact of deferasirox on event-free survival \(EFS, a composite endpoint including non-fatal cardiac or liver events\) and serum ferritin levels. The safety profile was consistent with previous studies in adult MDS patients.](#)

[In a 5-year observational study in which 267 children aged 2 to  \$< 6\$  years \(at enrollment\) with transfusional haemosiderosis received deferasirox, there were no clinically meaningful differences in the safety and tolerability profile of EXJADE in paediatric patients aged 2 to  \$< 6\$  years compared to the overall adult and older paediatric population, including increases in serum creatinine of  \$> 33\%\$  and above the upper limit of normal on  \$\geq 2\$  consecutive occasions \(3.1%\), and elevation of alanine aminotransferase \(ALT\) greater than 5 times the upper limit of normal \(4.3%\). Single events of increase in ALT and aspartate aminotransferase were reported in 20.0% and 8.3%, respectively, of the 145 patients who completed the study.](#)

[In a study to assess the safety of deferasirox, 173 adult and paediatric patients with transfusion dependent thalassaemia or myelodysplastic syndrome were treated for 24 weeks. A comparable safety profile for film-coated and dispersible tablets was observed.](#)

In patients with non-transfusion-dependent thalassaemia syndromes and iron overload, treatment with EXJADE was assessed in a 1-year, randomised, double-blind, placebo-controlled study. The study compared the efficacy of two different deferasirox regimens (starting doses of 5 and 10 mg/kg/day, 55 patients in each arm) and of matching placebo (56 patients). The study enrolled 145 adult and 21 paediatric patients. The primary efficacy parameter was the change in liver iron concentration (LIC) from baseline after 12 months of treatment. One of the secondary efficacy parameters was the change

in serum ferritin between baseline and fourth quarter. At a starting dose of 10 mg/kg/day, EXJADE led to reductions in indicators of total body iron. On average, liver iron concentration decreased by 3.80 mg Fe/g dw in patients treated with EXJADE (starting dose 10 mg/kg/day) and increased by 0.38 mg Fe/g dw in patients treated with placebo ( $p < 0.001$ ). On average, serum ferritin decreased by 222.0  $\mu\text{g/l}$  in patients treated with EXJADE (starting dose 10 mg/kg/day) and increased by 115  $\mu\text{g/l}$  in patients treated with placebo ( $p < 0.001$ ).

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with EXJADE in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of chronic iron overload requiring chelation therapy (see section 4.2 for information on paediatric use).

## 5.2 Pharmacokinetic properties

### Absorption

~~Deferasirox EXJADE~~ is absorbed following oral administration with a median time to maximum plasma concentration ( $t_{\text{max}}$ ) of about 1.5 to 4 hours. The absolute bioavailability (AUC) of ~~deferasirox EXJADE from EXJADE~~ tablets is about 70% compared to an intravenous dose. Total exposure (AUC) was approximately doubled when taken along with a high-fat breakfast (fat content  $> 50\%$  of calories) and by about 50% when taken along with a standard breakfast. The bioavailability (AUC) of ~~deferasirox EXJADE~~ was moderately (approx. 13–25%) elevated when taken 30 minutes before meals with normal or high fat content.

### Distribution

Deferasirox is highly (99%) protein bound to plasma proteins, almost exclusively serum albumin, and has a small volume of distribution of approximately 14 litres in adults.

### Biotransformation

Glucuronidation is the main metabolic pathway for deferasirox, with subsequent biliary excretion. Deconjugation of glucuronidates in the intestine and subsequent reabsorption (enterohepatic recycling) is likely to occur: in a healthy volunteer study, the administration of cholestyramine after a single dose of deferasirox resulted in a 45% decrease in deferasirox exposure (AUC).

Deferasirox is mainly glucuronidated by UGT1A1 and to a lesser extent UGT1A3. CYP450-catalysed (oxidative) metabolism of deferasirox appears to be minor in humans (about 8%). No inhibition of deferasirox metabolism by hydroxyurea was observed *in vitro*.

### Elimination

Deferasirox and its metabolites are primarily excreted in the faeces (84% of the dose). Renal excretion of deferasirox and its metabolites is minimal (8% of the dose). The mean elimination half-life ( $t_{1/2}$ ) ranged from 8 to 16 hours. The transporters MRP2 and MXR (BCRP) are involved in the biliary excretion of deferasirox.

### Linearity / non-linearity

The  $C_{\text{max}}$  and  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  of deferasirox increase approximately linearly with dose under steady-state conditions. Upon multiple dosing exposure increased by an accumulation factor of 1.3 to 2.3.

### Characteristics in patients

#### *Paediatric patients*

The overall exposure of adolescents (12 to  $\leq 17$  years) and children (2 to  $< 12$  years) to deferasirox after single and multiple doses was lower than that in adult patients. In children younger than 6 years old exposure was about 50% lower than in adults. Since dosing is individually adjusted according to response this is not expected to have clinical consequences.

#### *Gender*

Females have a moderately lower apparent clearance (by 17.5%) for deferasirox compared to males. Since dosing is individually adjusted according to response this is not expected to have clinical

consequences.

#### *Elderly patients*

The pharmacokinetics of deferasirox have not been studied in elderly patients (aged 65 or older).

#### *Renal or hepatic impairment*

The pharmacokinetics of deferasirox have not been studied in patients with renal impairment. The pharmacokinetics of deferasirox were not influenced by liver transaminase levels up to 5 times the upper limit of the normal range.

In a clinical study using single doses of 20 mg/kg deferasirox, the average exposure was increased by 16% in subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A) and by 76% in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) compared to subjects with normal hepatic function. The average  $C_{max}$  of deferasirox in subjects with mild or moderate hepatic impairment was increased by 22%. Exposure was increased 2.8-fold in one subject with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) (see sections 4.2 and 4.4).

### 5.3 Preclinical safety data

~~Preclinical~~ Non-clinical data reveal no special hazard for ~~patients with iron overload~~ humans, based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity or carcinogenic potential. The main findings were kidney toxicity and lens opacity (cataracts). Similar findings were observed in neonatal and juvenile animals. The kidney toxicity is considered mainly due to iron deprivation in animals that were not previously overloaded with iron.

Tests of genotoxicity *in vitro* were ~~either~~ negative (Ames test, chromosomal aberration test) ~~or~~ positive (V79 screen), while ~~Deferasirox~~ deferasirox caused formation of micronuclei *in vivo* in the bone marrow, but not liver, of non-iron-loaded rats at lethal doses. No such effects were observed in iron-preloaded rats. Deferasirox was not carcinogenic when administered to rats in a 2-year study and transgenic p53+/- heterozygous mice in a 6-month study.

The potential for toxicity to reproduction was assessed in rats and rabbits. Deferasirox was not teratogenic, but caused increased frequency of skeletal variations and stillborn pups in rats at high doses that were severely toxic to the non-iron-overloaded mother. Deferasirox did not cause other effects on fertility or reproduction.

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 List of excipients

Crospovidone

Lactose monohydrate ~~(200 mesh)~~

~~Lactose monohydrate (spray dried)~~

Microcrystalline cellulose ~~(NF)~~ / Cellulose, microcrystalline ~~(Ph. Eur.)~~

Povidone (K30)

Sodium lauril sulfate

Colloidal silicone dioxide ~~(NF)~~ / Silica, colloidal anhydrous ~~(Ph. Eur.)~~

Magnesium stearate

### 6.2 Incompatibilities

Dispersion in carbonated drinks or milk is not recommended due to foaming and slow dispersion, respectively.

### 6.3 Shelf life

The expiry date of the product is indicated on the packaging materials.

#### **6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 30°C.

Store in the original package in order to protect from moisture.

#### **6.5 Nature and contents of container**

PVC/PE/PVDC ~~/~~ Aluminium blisters.

Packs containing 28 or 84 dispersible tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

#### **6.6 Special precautions for disposal**

No special requirements.

### **7. REGISTRATION ~~LICENSE HOLDER~~ AND IMPORTER**

Novartis Israel Ltd., P.O.B 7126, Tel Aviv ~~36 Shacham St., Petach Tikva.~~

### **8. REGISTRATION NUMBER(S)**

Exjade 125mg: 133 99 31337

Exjade 250mg: 134 02 31338

Exjade 500mg: 134 01 31339

### **~~9. MANUFACTURER~~**

~~Novartis Pharma Stein AG., Stein, Switzerland.~~

~~For: Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland~~

Revised in Sep 2020

**עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986**  
 התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

<u>אקסג'ייד 125 מ"ג</u>	<u>אקסג'ייד 250 מ"ג</u>	<u>אקסג'ייד 500 מ"ג</u>
<u>טבליות מסיסות</u>	<u>טבליות מסיסות</u>	<u>טבליות מסיסות</u>
<p>כל טבליה מסיסה מכילה:                      דפראסירוקס 125 מ"ג                      Deferasirox 125 mg</p>	<p>כל טבליה מסיסה מכילה:                      דפראסירוקס 250 מ"ג                      Deferasirox 250 mg</p>	<p>כל טבליה מסיסה מכילה:                      דפראסירוקס 500 מ"ג                      Deferasirox 500 mg</p>

חומרים בלתי פעילים: ראה סעיף 2 "מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה" וכן סעיף 6 "מידע נוסף".  
 קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה. עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.

תרופה זו נרשמה לטיפול במחלתך או לטיפול במחלה של הילד/ה שלך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מחלתם דומה.

**1. למה מיועדת התרופה?**

- לטיפול בעומס יתר כרוני של ברזל (Iron Overload) הנגרם מעירווי דם, במבוגרים ובילדים (מגיל שנתיים ומעלה).
- לטיפול בעומס יתר כרוני של ברזל שאינו תלוי בעירווי דם בחולי תלסמיה מגיל 10 ומעלה.

**קבוצה תרפויטית: קושרי ברזל (Iron chelating agent).**

עירווי דם חוזרים נדרשים לעיתים בחולים הסובלים מסוגים מסוימים של אנמיה כגון תלסמיה, אנמיה חרמשית ותסמונות מיאלודיספלסטיות (Myelodysplastic Syndrome, (MDS)). אולם, עירווי דם חוזרים עלולים לגרום להצטברות של עודף ברזל. זאת מאחר ודם מכיל ברזל ולגוף אין דרך טבעית לסלק את עודף הברזל המתקבל עם עירווי הדם. בחולי תלסמיה שאינם תלויים בעירווי דם, עומס ברזל עלול להתפתח במשך הזמן בעיקר עקב ספיגה מוגברת של ברזל ממזון כתגובה לספירות נמוכות של תאי דם. במשך הזמן, הברזל העודף יכול לגרום נזק לאיברים חיוניים כגון הכבד והלב. תרופות מסוג iron chelators משמשות לסילוק הברזל העודף ומפחיתות את הסיכון לגרימת נזק לאיברי הגוף. אקסג'ייד לוכדת ומסלקת עודף ברזל אשר לאחר מכן מופרש בעיקר בצואה.

**2. לפני שימוש בתרופה**

**X אין להשתמש בתרופה אם:**

- אתה רגיש (אלרגי) ל- deferasirox או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה המופיעים בסעיף 6 "מידע נוסף". אם הדבר רלוונטי לגביך, ספר לרופא שלך לפני נטילת אקסג'ייד. אם אתה חושב שהנך אלרגי, התייעץ עם הרופא שלך.
- יש לך מחלת כליות בינונית או חמורה.
- הנך נוטל כעת תרופה אחרת מסוג iron chelator (קושרי ברזל).

**X אין להשתמש בתרופה אם:**

● אתה רגיש (אלרגי) ל-deferasirox או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה המופיעים בסעיף 6 "מידע נוסף". אם הדבר רלוונטי לגביך, ספר לרופא שלך לפני נטילת אקסג'ייד. אם אתה חושב שהנך אלרגי, התייעץ עם הרופא שלך.

● יש לך מחלת כליות בינונית או חמורה.

● הנך נוטל כעת תרופה אחרת מסוג iron-chelator.

### אקסג'ייד אינה מומלצת אם

● יש לך תסמונת מיאלודיספלסטית (MDS; ירידה בייצור תאי הדם ע"י מח העצם) בשלב מתקדם או סרטן מתקדם.

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

לפני הטיפול באקסג'ייד, ספר לרופא אם:

● יש לך תסמונת מיאלודיספלסטית (MDS): הפקה מופחתת של תאי דם על-ידי מח העצם) בשלב מתקדם או סרטן מתקדם: השימוש באקסג'ייד אינו מומלץ במצבים אלה.

● יש לך בעיה בכבד או בכליות.

● הנך סובל מבעיה בלב שנגרמה מעומס ברזל.

● אתה מבחין בירידה משמעותית במתן שתן (סימן לבעיה בכליות).

● יש לך פריחה חמורה, או קשיי נשימה וסחרחורת או נפחות בעיקר של הפנים והגרון (סימנים של תגובה אלרגית חמורה, ראה גם בסעיף 4 "תופעות לוואי").

● יש לך שילוב של כל אחד מהתסמינים הבאים: פריחה, האדמה של העור אדום, שלפוחיות על השפתיים, העיניים או הפה, קילוף של העור, כאב גרון חום גבוה, תסמינים דמויי שפעת, קשרי לימפה מוגדלים (סימנים של תגובת עור חמורה, ראה גם בסעיף 4 "תופעות לוואי").

● אתה חש שילוב של נמום, כאב בצד העליון הימני של הבטן, הצהבה או עלייה בהצהבת העור או העיניים ושתן כהה (סימנים של בעיות בכבד).

● אתה חווה קשיי חשיבה, זכרון מידע או פתרון בעיות, מרגיש פחות ערני או מודע לסביבה, או מרגיש ישנוני מאוד עם אנרגיות ירודות (סימנים של רמה גבוהה של אמוניה בדם, אשר עשויה להיות קשורה לבעיות בכבד או כליות, ראה גם בסעיף 4 "תופעות לוואי").

● אתה מקיא דם ו/או יש לך צואה שחורה.

● יש לך כאב בטן תדיר, בייחוד לאחר אכילה או נטילת אקסג'ייד.

● יש לך צרבות תדירות.

● יש לך ספירת טסיות או תאי דם לבנים נמוכה בבדיקות הדם שלך.

● יש לך טשטוש ראייה או הקאות.

● יש לך שלשול או הקאות.

● במידה ואחד מהמצבים האלה רלוונטי לגביך, ספר לרופא מיד.

### ! ילדים ומתבגרים

ניתן להשתמש באקסג'ייד בילדים ומתבגרים מגיל שנתיים ומעלה לטיפול בעומס יתר כרוני של ברזל (Iron Overload) הנגרם מעירווי דם ומגיל 10 ומעלה לטיפול בעומס יתר כרוני של ברזל שאינו תלוי בעירווי דם בחולי תלסמיה.

הרופא יתאים את המינון בהתאם לגדילת הילד.

אקסג'ייד אינה מיועדת לשימוש בילדים מתחת לגיל שנתיים.

### ! בדיקות ומעקב:

במהלך הטיפול עליך לעבור בדיקות דם ושתן באופן סדיר. בדיקות אלו ינטרו את רמת הברזל בגופך (רמות פריטין בדם) כדי לבחון האם אקסג'ייד משפיעה כנדרש. הבדיקות גם יעקבו אחר תפקודי הכליות שלך (רמות קראטינין בדם, נוכחות חלבון בשתן) ותפקודי הכבד שלך (רמות טרנסאמינאזות בדם, בילירובין ואלקליין פוספטאז). הרופא עשוי לבקש ממך לבצע ביופסיה של הכלייה, במקרה בו הוא חושד בפגיעה כלייתית משמעותית. יתכן שתעבור גם בדיקות MRI (הדמיה בתהודה מגנטית) על מנת לקבוע את כמות הברזל בכבד שלך. הרופא יתחשב בבדיקות אלו כאשר יחליט איזה מינון של אקסג'ייד מתאים לך ביותר וכן ישתמש בבדיקות אלו כדי להחליט מתי עליך להפסיק ליטול אקסג'ייד.

עליך לעבור בדיקות שמיעה וראייה לפני תחילת הטיפול ופעם בשנה במהלך הטיפול כאמצעי זהירות.

אנשים מבוגרים בגיל 65 ומעלה יכולים להשתמש באותה מנת באקסגייד באותה מנה כמו שאר המבוגרים. מטופלים קשישים עלולים לחוות יותר תופעות לוואי (בעיקר שלשול) ממטופלים צעירים יותר. הם צריכים להיות במעקב צמוד על ידי הרופא שלהם לאיתור של תופעות לוואי אשר עשויות לדרוש התאמת מינון.

ניתן להשתמש באקסגייד בילדים ומתבגרים וילדים מעל לגיל שנתיים לטיפול בעומס יתר כרוני של ברזל (Iron Overload) הנגרם מעירויי דם ומעל לגיל 10 לטיפול בעומס יתר כרוני של ברזל שאינו תלוי בעירויי דם בחולי תלסמיה. כשהמטופל גדל, הרופא יתאים את המינון.

אקסגייד אינה מומלצת לשימוש בילדים מתחת לגיל שנתיים.

### ! אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות

- 4 אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.
- אין לשלב לקיחת אקסגייד עם תכשירים קושרי ברזל נוספים.
- אין ליטול תרופות נוגדות חומצה (תרופות המשמשות לטיפול בצרבת) המכילות אלומיניום באותו הזמן ביום עם אקסגייד.

במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:

- ציקלוספורין (משמש למניעת דחיית איבר מושתל או במצבים אחרים, לדוגמה דלקת פרקים שגרונית או אסתמה דלקת אלרגית של העור)
- סימבסטטין (משמש להורדת כולסטרול)
- משככי כאבים מסוימים או תרופות נוגדות דלקת (לדוגמה, אספירין, איבופרופן, קורטיקוסטרואידים)
- ביספוספונטים במתן דרך הפה (משמשים לטיפול באוסטיאופורוזיס)
- תרופות נוגדות קרישה (משמשות למניעה או לטיפול בהיווצרות קרישי דם)
- אמצעי מניעה הורמונליים (תכשירים למניעת הריון)
- בפרידיל, ארגוטאמין (משמשות לטיפול בבעיות בלב ומיגרנות).
- רפאגליניד (משמש לטיפול בסוכרת)
- ריפאמפיצין (משמש לטיפול בשחפת)
- פניטואין, פנוברביטל, קרבמזפין (משמשים לטיפול באפילפסיה)
- ריטונאוור (משמש לטיפול בזיהום HIV)
- פאקליטקסל (משמש לטיפול בסרטן)
- תיאופילין (משמש לטיפול במחלות נשימה כגון אסתמה)
- קלזופין (משמש לטיפול בהפרעות פסיכיאטריות כגון סכיזופרניה)
- טיזנידין (משמש כמרפה שרירים)
- כולסטיראמין (משמש להורדת רמות כולסטרול בדם)
- בוסולפן (משמש כטיפול לפני ההשתלה על מנת להרוס את מוח העצם המקורי לפני ההשתלה).
- מידאזולאם (משמש להקל על חרדה ו/או קושי לישון).

יתכן שידרשו בדיקות נוספות על מנת לנטר את רמתן של חלק מהתרופות בדמך.

### ! שימוש באקסגייד תרופה ומזון

יש ליטול אקסגייד על קיבה ריקה ולחכות לפחות 30 דקות לפני אכילת מזון כלשהו, עדיף בזמן קבוע בכל יום. יש למוסס את הטבליות בכוס מים, מיץ תפוחים או מיץ תפוזים. אין למוסס את הטבליות במשקאות תוססים או בחלב (ראה גם להלן "כיצד ליטול אקסגייד").

### ! שימוש בקשישים (מבוגרים בגיל 65 ומעלה)

אנשים מבוגרים בגיל 65 ומעלה יכולים להשתמש באותה מנת אקסגייד באותה מנה כמו שאר המבוגרים. מטופלים קשישים עלולים לחוות יותר תופעות לוואי (בעיקר שלשול) ממטופלים צעירים יותר. הם צריכים להיות במעקב צמוד על ידי הרופא שלהם לאיתור של תופעות לוואי אשר עשויות לדרוש התאמת מינון.

!שימוש בילדים ומתבגרים



ניתן להשתמש באקסגייד בילדים ומתבגרים וילדים מעל לגיל שנתיים בגיל שנתיים ומעלה לטיפול בעומס יתר כרוני של ברזל (Iron Overload) הנגרם מעירווי דם ומעל לגיל 10 ומגיל 10 ומעלה לטיפול בעומס יתר כרוני של ברזל שאינו תלוי בעירווי דם בחולי תלסמיה.

כשהמטופל גדל, הרופא יתאים את המינון. הרופא יתאים את המינון בהתאם לגדילת הילד.  
אקסגייד אינה מומלצת לשימוש בילדים מתחת לגיל שנתיים.

### ! הריון והנקה

**אם הנך בהריון או מניקה, חושבת שהנך בהריון או מתכננת להרות יש להוועץ ברופא לפני השימוש בתרופה.**  
אקסגייד אינה מומלצת בזמן הריון אלא אם הינה הכרחית בבירור. אם הינך בהריון או חושבת שהינך בהריון, ידעי את הרופא שלך, שידון עמך האם את יכולה ליטול אקסגייד בזמן ההריון. **אם את משתמשת בגלולות או מדבקות למניעת הריון עליך להשתמש באמצעי מניעה נוסף או אחר ( כגון קונדום), כיוון שאקסגייד עלולה לפגום ביעילות של גלולות או מדבקות למניעת הריון.**

הנקה אינה מומלצת במהלך הטיפול באקסגייד. ידעי את הרופא שלך אם הינך מניקה.  
יש להוועץ ברופא או ברוקח לפני נטילת תרופה כלשהי.

### ! נהיגה ושימוש במכונית

במידה והנך מרגיש סחרחורת לאחר נטילת אקסגייד, אין לנהוג ברכב או להפעיל כלים או מכונות עד שהרגשתך תהיה שוב תקינה. **באשר לילדים יש להזהירם מרכיבה על אופניים או ממשחקים בקרבת הכביש וכדומה.**

### ! מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

טבליות אקסגייד מכילות לקטוז (סוכר חלב). במידה ויש לך אי-סבילות לסוכרים מסוימים, ידע את הרופא לפני נטילת אקסגייד.  
כל טבליה מסיסה של אקסגייד 125 מ"ג מכילה כ- 136 מ"ג לקטוז מונוהידרט ו- 0.330.17 מ"ג נתרן.  
כל טבליה מסיסה של אקסגייד 250 מ"ג מכילה כ- 272 מ"ג לקטוז מונוהידרט ו- 0.670.34 מ"ג נתרן.  
כל טבליה מסיסה של אקסגייד 500 מ"ג מכילה כ- 544 מ"ג לקטוז מונוהידרט ו- 1.340.67 מ"ג נתרן.

### 2-3. כיצד תשתמש בתרופה?

**תמיד** יש להשתמש **בתכשיר תמיד** לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח **בנוגע למינון ואופן הטיפול בתכשיר.**

הטיפול באקסגייד יבוצע תחת פיקוח של רופא המנוסה בטיפול בעודף ברזל הנגרם על ידי עירווי דם.

#### **המינון המקובל:**

המינון ואופן הטיפול יקבעו על-ידי הרופא בלבד. המינון של אקסגייד קשור למשקל הגוף בכל המטופלים. הרופא יחשב את המינון שאתה צריך ויאמר לך כמה טבליות ליטול בכל יום.  
המינון היומי המקובל בדרך כלל בתחילת הטיפול הינו:

- **למטופלים המקבלים עירווי דם באופן סדיר - 20 מ"ג לכל ק"ג ממשקל הגוף למטופלים המקבלים עירווי דם באופן סדיר.** יתכן שהרופא שלך ימליץ על מינון התחלתי גבוה יותר או נמוך יותר בהתבסס על צרכי הטיפול האישיים שלך.
  - **למטופלים שאינם מקבלים עירווי דם באופן סדיר - 10 מ"ג לכל ק"ג ממשקל הגוף למטופלים שאינם מקבלים עירווי דם באופן סדיר.**
  - בהתאם לתגובתך לטיפול, הרופא יכול מאוחר יותר להתאים לך את הטיפול עם מנה גבוהה או נמוכה יותר. המינון היומי המירבי הינו:
  - 40 מ"ג לכל ק"ג ממשקל הגוף למטופלים המקבלים עירווי דם באופן סדיר.
  - 20 מ"ג לכל ק"ג ממשקל הגוף למטופלים מבוגרים שאינם מקבלים עירווי דם באופן סדיר.
  - 10 מ"ג לכל ק"ג ממשקל הגוף לילדים **עד גיל 18** שאינם מקבלים עירווי דם באופן סדיר.
- אין לעבור על המנה המומלצת.**

### **משך הטיפול:**

**יש להמשיך ליטול אקסגייד כל יום, כל זמן שהרופא מורה לך לעשות זאת.** טיפול זה הוא טיפול-ממושך, ויתכן כי ימשך חודשים או שנים. הרופא המטפל יעקוב אחר מצבך באופן קבוע כדי לוודא שהטיפול משפיע עליך באופן הרצוי (ראה גם **סעיף 2: "בדיקות ומעקב"**).

במידה ויש לך שאלות לגבי משך הטיפול, פנה לרופא המטפל.

## צורת הנטילה:

### **מתי ליטול אקסג'ייד?**

- יש ליטול אקסג'ייד פעם ביום, כל יום, בערך באותו הזמן.
  - יש ליטול את הטבליות על קיבה ריקה.
  - ואז להמתין לפחות 30 דקות לפני אכילת מזון כלשהו.
- נטילת אקסג'ייד באותו זמן בכל יום תעזור לך גם לזכור מתי ליטול את הטבליות.

### **כיצד ליטול אקסג'ייד?**



**יש להכניס** את הטבליות לתוך כוס מים, מיץ תפוחים או מיץ תפוזים (100-200 מ"ל).



**יש לערבב** עד שהטבליות מתמוססות לחלוטין. הנוזל בכוס יראה עכור.



**יש לשתות** את כל תוכן הכוס, ואז להוסיף מעט מים או מיץ למה שנותר בכוס, לערבב ולשתות גם את זה.

אין למוסס את הטבליות במשקאות תוססים או בחלב. אין ללעוס, לשבור או לכתוש את הטבליות. אין לבלוע את הטבליות בשלמותן.

### **משך הטיפול:**

**יש להמשיך ליטול אקסג'ייד כל יום, כל זמן שהרופא מורה לך לעשות זאת.** טיפול זה הוא טיפול ממושך, ויתכן כי ימשך חודשים או שנים. הרופא המטפל יעקוב אחר מצבך באופן קבוע כדי לוודא שהטיפול משפיע עליך באופן הרצוי (ראה גם להלן: "בדיקות ומעקב").

במידה ויש לך שאלות לגבי משך הטיפול, פנה לרופא המטפל.

### **בדיקות ומעקב:**

במהלך הטיפול עליך לעבור בדיקות דם ושתן באופן סדיר. בדיקות אלו ינטרו את רמת הברזל בגופך (רמות פריטין בדם) כדי לבחון האם אקסג'ייד משפיעה כנדרש. הבדיקות גם יעקבו אחר תפקודי הכליות שלך (רמות קראטינין בדם, נוכחות חלבון בשתן) ותפקודי הכבד שלך (רמות טרנסאמינאזות בדם, בילירובין ואלקליין פוספטאז). הרופא עשוי לבקש ממך לבצע ביופסיה של הכלייה, במקרה בו הוא חושד בפגיעה כלייתית משמעותית. יתכן שתעבור גם בדיקות MRI (הדמיה בתהודה מגנטית) על מנת לקבוע את כמות הברזל בכבד שלך. הרופא יתחשב בבדיקות אלו כאשר יחליט איזה מינון של אקסג'ייד מתאים לך ביותר וכן ישתמש בבדיקות אלו כדי להחליט מתי עליך להפסיק ליטול אקסג'ייד.

עליך לעבור בדיקות שמיעה וראייה לפני תחילת הטיפול ופעם בשנה במהלך הטיפול כאמצעי זהירות.

בכל שאלה לגבי כיצד אקסג'ייד פועלת או מדוע נרשמה עבורך, יש לפנות לרופא או, לרוקח או לאיש צוות רפואי.

**אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד או אדם אחר מן התרופה:**

7 פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה איתך. יתכן כי יהיה צורך בטיפול רפואי **דחוף**.

**אתה עלול לחוות תופעות כגון כאב בטן, שילשול, בחילה והקאה ובעיות בכליות או בכבד היכולות להיות רציניות.**

**אם שכחת ליטול את התרופה:**

אם שכחת ליטול את התרופה בזמן הדרוש, עשה זאת ברגע שנזכרת באותו היום. קח את המנה הבאה בזמן הרגיל. אין ליטול מנה כפולה ביום הבא על מנת לפצות על הטבליה/ות שנשכחה/ו.

יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על-ידי הרופא.

גם אם חל שיפור במצב בריאותך, אין להפסיק את הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא.

**אם אתה מפסיק את נטילת התרופה:**

אין להפסיק את הטיפול באקסגייד ללא הוראה מפורשת מהרופא. אם תפסיק לקחת אקסגייד, הברזל העודף לא יסולק עוד מגופך (ראה גם לעיל "משך הטיפול").

**אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התווית והמנה בכל פעם שהנך נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם הנך זקוק להם.**

**אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.**

#### **3-4. תופעות לוואי**

כמו בכל תרופה, השימוש באקסגייד עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן. רוב תופעות הלוואי הינן קלות עד מתונות ובדרך כלל יחלפו לאחר מספר ימים עד מספר שבועות של טיפול.

**תופעות לוואי מסוימות עשויות עלולות להיות רציניות-חמורות ודורשות טיפול רפואי מיידי.**

תופעות לוואי אלה הינן לא שכיחות (עלולות להשפיע על עד מטופל 1 בכל 100 מטופלים) או נדירות (עלולות להשפיע על עד מטופל 1 בכל 1000 מטופלים)

**יש להפסיק ליטול את התרופה ולפנות לרופא מיד אם אחד המקרים הבאים חל עליך או על ילדך:**

- פריחה חמורה או קשיי נשימה וסחרחורת או **התנפחות-נפיתות** בעיקר של הפנים והגרונן (סימנים של תגובה אלרגית חמורה)
- **שילוב של כל אחד מהתסמינים הבאים:** פריחה-חמורה, **האדמה של העור** אדום, שלפוחיות בשפתיים, בעיניים או הפה, קילוף של העור, **חום גבוה-פאזי-גרו**, **תסמינים דמויי שפעת, קשרי לימפה מוגדלים** (סימנים של תגובה עורית חמורה).
- ירידה משמעותית במתן שתן (סימן לבעיה בכליות)
- **שילוב של נמנום, כאב בצד העליון הימני של הבטן, הצהבה או עלייה בהצהבת העור או העיניים ושתן כהה** (סימנים של בעיות בכבד)
- **קושי לחשוב, לזכור מידע או לפתור בעיות, ערנות או מודעות מופחתת, או ישנוניות עם אנרגיות ירודות** (סימנים של רמה גבוהה של אמוניה בדם, אשר עשויה להיות קשורה לבעיות בכבד או כליות ולהביא לשינוי בתפקוד המוח שלך).
- הקאה דמית ו/או צואה שחורה
- כאבי בטן תדירים, בייחוד לאחר אכילה או נטילה של אקסגייד
- צרבות תדירות
- **אובדן ראייה חלקי**
- **כאב חמור בבטן עליונה (דלקת כלב)**

**תופעות לוואי מסוימות עשויות להפוך לרציניות.**

תופעות לוואי אלו הן לא שכיחות, **כלומר הן עלולות להשפיע על עד מטופל 1 מכל 100 מטופלים.**

**יש לפנות לרופא בהקדם האפשרי אם:**

- אתה סובל מראייה מטושטשת או מעורפלת
- אתה סובל מירידה בשמיעה

**תופעות לוואי נוספות:**

אם אחת או יותר מתופעות הלוואי הבאות משפיעות עליך באופן חמור, הודע לרופא.

תופעות לוואי שכיחות מאוד (עלולות להשפיע על יותר ממטופל 1 בכל 10 מטופלים):

- **בדיקות** - הקשורות לתפקוד הכליה שאינן תקינות

תופעות לוואי שכיחות (עלולות להשפיע על עד מטופל 1 בכל 10 מטופלים):

- הפרעות במערכת העיכול כגון בחילה, הקאה, שלשול, כאב בטן, נפיחות, עצירות, קשיי עיכול
- פריחה
- כאב ראש
- **בדיקות** - הקשורות לתפקוד הכבד שאינן תקינות
- גרד
- בדיקות שתן שאינן תקינות (חלבון בשתן)

תופעות לוואי שאינן שכיחות (עלולות להשפיע על עד מטופל 1 בכל 100 מטופלים):

- סחרחורת
- חום
- כאב בגרון
- נפיחות בזרועות או ברגליים
- שינוי בצבע של העור
- חרדה
- הפרעות בשינה
- עייפות

תופעות לוואי עם שכיחות שאינה ידועה (לא ניתן להעריך את השכיחות מהנתונים הקיימים):

- ירידה במספר תאי הדם המעורבים בקרישת דם (טרומבוציטופניה), במספר תאי הדם האדומים (אנמיה חמורה), במספר תאי הדם הלבנים (נויטרופניה) או במספר כל סוגי תאי הדם (פאנציטופניה)
- נשירת שיער
- אבנים בכליות
- תפוקת שתן נמוכה
- **קרע בקיבה או בדופן המעי העלולים לגרום לכאב ולבחילה**
- **היווצרות נקב בקיבה או במעי**
- **כאב חמור בבטן עליונה (דלקת בלב)**
- רמה חריגה של חומצה בדם

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא **הוזכרה ציונה** - בעלון, עלך להתייעץ עם הרופא. **אך הרוקח: או איש צוות רפואי.**

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות ([www.health.gov.il](http://www.health.gov.il)) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי,

או ע"י כניסה לקישור:

<https://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>

[/https://sideeffects.health.gov.il](https://sideeffects.health.gov.il)

**4-5. איך לאחסן את התרופה?**

מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם. **וטווח ראייתם** של ילדים ו/או תינוקות ועל-ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.

אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.

אין לאחסן מעל  $30^{\circ}\text{C}$  -  $30^{\circ}\text{C}$ .

יש לאחסן באריזה המקורית כדי להגן מלחות.

יש להרחיק מהישג ידם ושדה ראייתם של ילדים.

אין להשתמש באריזה פגומה, או בעלת סימנים של חבלה.

**אין להשליך תרופות דרך שפכים או פסולת ביתית. שאל את הרוקח כיצד יש להשליך תרופות שאינן עוד בשימוש. פעולות אלה יסייעו להגן על הסביבה.**

נוסף על החומר הפעיל התרופה מכילה גם:

Crospovidone, lactose monohydrate (200-mesh), lactose monohydrate (spray dried), microcrystalline cellulose (NF) / cellulose, microcrystalline (Ph. Eur.), povidone (K30), sodium lauryl sulphate, colloidal silicon dioxide (NF) / silica, colloidal anhydrous (Ph. Eur.), magnesium stearate.

**כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה:**

אקסגיייד משוקקת בצורת טבליות מסיסות בגודל אריזה ארוזות באריזות המכילות של 28 או 84 טבליות.

ייתכן ולא כל גדלי האריזה משווקים.

הטבליות אקסגיייד 125 מ"ג, 250 מ"ג ו- 500 מ"ג הינן בצבע לבן עד מעט צהוב, עגולות ושטוחות עם קצוות משופעים עם הטבעה של "J125", "J250" ו-"J500", בהתאמה בצידן האחד ו-"NVR" בצידן האחר.

**בעל הרישום והיבואן וכתובתו:** נוברטיס ישראל בע"מ, ת.ד. 7126 תל אביב רח' שחם 36, פתח תקווה.

**שם היצרן וכתובתו:** נוברטיס פארמה שטיין איי גיי, שטיין, שוויץ עבור נוברטיס פארמה איי גיי, בזל, שוויץ.

עלון זה נבדק ואושר ע"י משרד הבריאות בתאריך: דצמבר 2015.  
נערך בספטמבר 2020.

**מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות:**

אקסגיייד 125 מ"ג: 133 99 31337

אקסגיייד 250 מ"ג: 134 02 31338

אקסגיייד 500 מ"ג: 134 01 31339

לשם הפשטות ולהקלת הקריאה, עלון זה נוסח בלשון זכר. על אף זאת, התרופה מיועדת לבני שני המינים.