

# Wichtige Informationen zur Behandlung mit Deferasirox

Diese Informationsbroschüre zur Anwendung von Deferasirox wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels beauftragt, um das Risiko mangelnder Compliance hinsichtlich Dosierung und Monitoring zu reduzieren und eine effektive Vermittlung der wichtigsten Sicherheitsinformationen zu gewährleisten, um Fehlanwendungen mit Blick auf die vorübergehend auf dem Markt befindlichen unterschiedlichen Darreichungsformen (Tabletten zur Herstellung einer Suspension, Filmtabletten) vorzubeugen.

Diese Informationsbroschüre ist damit verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Deferasirox verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

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

Genehmigung: xx/2016  
Stand: 08/2016

# Anwendungsgebiete <sup>1</sup>

## Chronische transfusionsbedingte Eisenüberladung

Exjade® (Deferasirox) ist angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen ( $\geq 7$  ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat) bei Patienten mit Beta-Thalassämie major im Alter von 6 Jahren und älter.

Deferasirox ist auch angezeigt zur Behandlung der chronischen, transfusionsbedingten Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei folgenden Patientengruppen kontraindiziert oder unangemessen ist:

- bei Patienten im Alter zwischen 2 und 5 Jahren mit Beta-Thalassämie major mit Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen ( $\geq 7$  ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat),
- bei Patienten im Alter von 2 Jahren oder älter mit Beta-Thalassämie major mit Eisenüberladung auf Grund seltener Transfusionen ( $< 7$  ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat),
- bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit anderen Anämien.

## Nicht-transfusionsabhängige Thalassämie (NTDT)

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

# Beginn der Behandlung mit Deferasirox

## Vor Beginn der Therapie

Test	Messungen / Untersuchungen vor Behandlungsbeginn <sup>1</sup>
SF	✓
LIC <sup>a</sup>	✓
Serumkreatinin	2 x
CrCl und/oder Plasma-Cystatin-C	✓
Proteinurie	✓
Serumtransaminasen (ALT und AST)	✓
Bilirubin	✓
Alkalische Phosphatase	✓
Hörtest	✓
Augenärztliche Untersuchung	✓
Körpergewicht, Größe und sexuelle Entwicklung (bei Kindern und Jugendlichen)	✓

ALT = Alaninaminotransferase; AST = Aspartataminotransferase; CrCl = Kreatininclearance; LIC = Lebereisenkonzentration; SF = Serumferritin

<sup>a</sup> Bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT) ist LIC die bevorzugte Methode, um die Eisenüberladung zu bestimmen, und sollte soweit verfügbar verwendet werden. Bei allen Patienten sollte eine Chelat-Therapie mit Vorsicht durchgeführt werden, um das Risiko einer Überchelierung zu minimieren.<sup>1</sup>

# Vergleich zwischen Exjade® Filmdabletten und Exjade® Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

**Es gibt zwei Darreichungsformen von Deferasirox: Exjade® Filmdabletten und Exjade® Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Beide Darreichungsformen sind in drei Stärken erhältlich.**

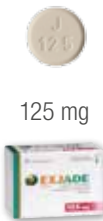
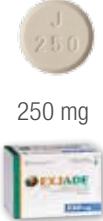




- Filmdabletten: 90 mg, 180 mg und 360 mg
- Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: 125 mg, 250 mg und 500 mg

Beide Darreichungsformen haben denselben Wirkstoff (Deferasirox).

- Exjade® Filmdabletten weisen eine höhere Bioverfügbarkeit für Deferasirox im Vergleich zu Exjade® Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf. Daher wurden die Wirkstoffstärken entsprechend angepasst.
- Die beiden Darreichungsformen unterscheiden sich in Form, Farbe, Größe und Verpackung der Tabletten.

**Bei der Umstellung der Patienten von Exjade® Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf Exjade® Filmdabletten müssen die Dosierung und die Art der Anwendung geändert werden.**

# Wichtige Unterschiede zwischen Exjade® Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Exjade® Filmtabletten

Exjade® Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Exjade® Filmtabletten				
<p>Stärken: 125 mg, 250 mg, 500 mg (cremefarbene, runde, flache Tabletten)</p>	<p>Stärken: 90 mg, 180 mg, 360 mg (blaue, ovale, bikonvexe Filmtabletten)</p>				
<p>Müssen auf nüchternen Magen und mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden.</p> <p>Die Tabletten werden in einem Glas Wasser, Orangen- oder Apfelsaft durch Rühren fein verteilt. Die Tabletten dürfen nicht zerkaut oder im Ganzen geschluckt werden.</p>	<p>Können auf nüchternen Magen oder mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden.</p> <p>Tabletten können im Ganzen mit etwas Wasser geschluckt werden.</p> <p>Patienten, die Tabletten nicht im Ganzen schlucken können, können die Filmtablette zerkleinern und die gesamte Dosis auf weiche Speisen gestreut, z. B. Joghurt oder Apfelmus, zu sich nehmen.</p>				
Enthält Lactose	Lactosefrei				
 <p>125 mg</p>	 <p>250 mg</p>	 <p>500 mg</p>	 <p>90 mg</p>	 <p>180 mg</p>	 <p>360 mg</p>

Die dargestellten Tabletten entsprechen nicht der tatsächlichen Tablettengröße.

# Umstellung von Exjade<sup>®</sup> Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf Exjade<sup>®</sup> Filmtabletten

Die Dosis der Filmtabletten sollte um 30 % niedriger sein als die Dosis der Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, gerundet auf die nächste ganze Zahl an Filmtabletten.

**Um Dosierungsfehler zu vermeiden, ist es wichtig, dass auf der Verschreibung die Darreichungsform (Exjade<sup>®</sup> Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen oder Exjade<sup>®</sup> Filmtabletten), die berechnete Gesamtdosis pro Tag und die Stärke der Tabletten angegeben werden.**

**Sobald die Filmtablette zur Verfügung steht, werden die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in naher Zukunft in der Europäischen Union nicht mehr verfügbar sein.**

# Dosisvergleich zwischen Exjade® Tabletten zur Herstellung einer Suspension und Exjade® Filmtabletten

Exjade® Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Exjade® Filmtabletten
<b>Dosisbereich:</b> 10 bis 40 mg/kg/Tag; berechnet und gerundet auf die nächste ganze Zahl an Tabletten der entsprechenden Stärke	<b>Dosisbereich:</b> 7 bis 28 mg/kg/Tag; berechnet und gerundet auf die nächste ganze Zahl an Tabletten der entsprechenden Stärke
<b>Dosisanpassung:</b> stufenweise um 5 bis 10 mg/kg/Tag	<b>Dosisanpassung:</b> stufenweise um 3,5 bis 7 mg/kg/Tag
<b>Therapeutischer Dosisbereich:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg/kg/Tag</li> <li>• 20 mg/kg/Tag (empfohlene Maximaldosis für Patienten mit NTDT)</li> <li>• 30 mg/kg/Tag</li> <li>• 40 mg/kg/Tag (empfohlene Maximaldosis für Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung)</li> </ul>	<b>Therapeutischer Dosisbereich:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 mg/kg/Tag</li> <li>• 14 mg/kg/Tag (empfohlene Maximaldosis für Patienten mit NTDT)</li> <li>• 21 mg/kg/Tag</li> <li>• 28 mg/kg/Tag (empfohlene Maximaldosis für Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung)</li> </ul>
Beispiel einer berechneten Tagesdosis für einen Patienten mit 50 kg und transfusionsbedingter Eisenüberladung, der 30 mg/kg/Tag erhält:  $30 \text{ mg/kg/Tag} \times 50 \text{ kg} = 1.500 \text{ mg/Tag}$ Drei 500 mg-Tabletten	Beispiel einer berechneten Tagesdosis für einen Patienten mit 50 kg und transfusionsbedingter Eisenüberladung, der 21 mg/kg/Tag erhält:  $21 \text{ mg/kg/Tag} \times 50 \text{ kg} = 1.050 \text{ mg/Tag}$ Drei 360 mg-Tabletten

# Dosierung der Exjade® Filmtabletten bei Patienten mit chronischer transfusionsbedingter Eisenüberladung

Initialdosis und Dosisanpassung von Deferasirox Filmtabletten bei Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung <sup>1</sup>			
EINLEITEN	AUFTITRIEREN	ABTITRIEREN	UNTERBRECHEN
der Deferasirox-Therapie	zur Erreichung des Ziels, falls erforderlich <sup>a</sup>	zur Vermeidung der Überchelierung	nach Erreichen des Ziels
<b>14 mg/kg Körpergewicht pro Tag (empfohlene Initialdosis)</b>	Schrittweise Erhöhung um 3,5 bis 7 mg/kg/Tag bis zu 28 mg/kg/Tag	Schrittweise Reduktion der Dosis um 3,5 bis 7 mg/kg/Tag, wenn SF = 500 – 1.000 µg/l	<b>ZIEL:</b> SF konstant < 500 µg/l
<b>7 mg/kg Körpergewicht pro Tag</b> bei Patienten mit < 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat (~ < 2 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen)	Schrittweise Erhöhung um 3,5 bis 7 mg/kg/Tag bis auf eine Dosis von 28 mg/kg/Tag	–	
<b>21 mg/kg Körpergewicht pro Tag</b> bei Patienten mit > 14 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat (~ > 4 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen)	Schrittweise Erhöhung um 3,5 bis 7 mg/kg/Tag bis auf eine Dosis von 28 mg/kg/Tag	Schrittweise Reduktion der Dosis um 3,5 bis 7 mg/kg/Tag, wenn SF konstant < 2.500 µg/l mit abnehmender Tendenz	
<b>Die Initialdosis von Deferasirox beträgt zahlenmäßig ein Drittel der Deferoxamin-Dosis</b> bei Patienten, die bereits gut auf eine Deferoxamin- Therapie eingestellt sind	Schrittweise Erhöhung um 3,5 bis 7 mg/kg/Tag, falls die Dosis < 14 mg/kg/Tag Körpergewicht beträgt und keine ausreichende Wirksamkeit erzielt wird	Schrittweise Reduktion der Dosis um 3,5 bis 7 mg/kg/Tag, wenn SF konstant < 2.500 µg/l mit abnehmender Tendenz	

SF = Serumferritin; <sup>a</sup> Eine Erhöhung der Dosis sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient das Arzneimittel gut verträgt.

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



# Dosierung der Exjade® Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei Patienten mit chronischer transfusionsbedingter Eisenüberladung

Initialdosis und Dosisanpassung von Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung <sup>1</sup>			
EINLEITEN	AUFTITRIEREN	ABTITRIEREN	UNTERBRECHEN
der Deferasirox-Therapie	zur Erreichung des Ziels, falls erforderlich <sup>a</sup>	zur Vermeidung der Überchelierung	nach Erreichen des Ziels
<b>20 mg/kg Körpergewicht pro Tag (empfohlene Initialdosis)</b>	Schrittweise Erhöhung um 5 bis 10 mg/kg/Tag bis zu 40 mg/kg/Tag	Schrittweise Reduktion der Dosis um 5 bis 10 mg/kg/Tag, wenn SF = 500 – 1.000 µg/l	<b>ZIEL:</b> SF konstant < 500 µg/l
<b>10 mg/kg Körpergewicht pro Tag</b> bei Patienten mit < 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat (~ < 2 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen)	Schrittweise Erhöhung um 5 bis 10 mg/kg/Tag bis auf eine Dosis von 40 mg/kg/Tag	–	
<b>30 mg/kg Körpergewicht pro Tag</b> bei Patienten mit > 14 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat (~ > 4 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen)	Schrittweise Erhöhung um 5 bis 10 mg/kg/Tag bis auf eine Dosis von 40 mg/kg/Tag	Schrittweise Reduktion der Dosis um 5 bis 10 mg/kg/Tag, wenn SF konstant < 2.500 µg/l mit abnehmender Tendenz	
<b>Die Initialdosis von Deferasirox beträgt zahlenmäßig die Hälfte der Deferoxamin-Dosis</b> bei Patienten, die bereits gut auf eine Deferoxamin-Therapie eingestellt sind	Schrittweise Erhöhung um 5 bis 10 mg/kg/Tag, falls die Dosis < 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag beträgt und keine ausreichende Wirksamkeit erzielt wird	Schrittweise Reduktion der Dosis um 5 bis 10 mg/kg/Tag, wenn SF konstant < 2.500 µg/l mit abnehmender Tendenz	

SF = Serumferritin; <sup>a</sup> Eine Erhöhung der Dosis sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient das Arzneimittel gut verträgt.

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

# Dosierung der Exjade® Filmtabletten bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT)

- Für Patienten mit NTDT wird nur ein Behandlungszyklus mit Deferasirox empfohlen.<sup>1</sup>

Initialdosis und Dosisanpassung von Deferasirox Filmtabletten bei Patienten mit nicht transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT) <sup>1</sup>			
EINLEITEN der Chelat-Therapie <sup>a</sup>	AUFTITRIEREN zur Erreichung des Ziels, falls erforderlich <sup>a,b</sup>	ABTITRIEREN zur Vermeidung einer Überchelierung	ABBRECHEN nach Erreichen des Ziels
7 mg/kg Körpergewicht pro Tag (empfohlene Initialdosis)	Schrittweise Erhöhung um 3,5 bis 7 mg/kg/Tag bis zu 14 mg/kg/Tag für erwachsene Patienten und bis zu 7 mg/kg/Tag bei Kindern und Jugendlichen	Dosisverringern auf 7 mg/kg/Tag oder weniger	Wiederbehandlung wird für Patienten mit NTDT nicht empfohlen.
LIC ≥ 5 mg Fe/g TG ODER SF konstant > 800 µg/l	LIC ≥ 7 mg Fe/g TG ODER SF konstant > 2.000 µg/l	LIC < 7 mg Fe/g TG ODER SF konstant ≤ 2.000 µg/l	<b>ZIEL:</b> LIC < 3 mg Fe/g TG ODER SF konstant < 300 µg/l

LIC = Lebereisenkonzentration; SF = Serumferritin; TG = Trockengewicht; <sup>a</sup> Dosen über 14 mg/kg/Tag werden bei Patienten mit NTDT nicht empfohlen. Bei Patienten, bei denen keine Lebereisenbestimmung durchgeführt wurde und die ein SF ≤ 2.000 µg/l haben, sollte die Dosierung 7 mg/kg/Tag nicht überschreiten. <sup>b</sup> Zusätzlich sollte eine Erhöhung der Dosis nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient das Arzneimittel gut verträgt.

## Kinder und Jugendliche mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT)<sup>1</sup>

Bei Kindern und Jugendlichen sollte die Dosierung 7 mg/kg/Tag nicht überschreiten. Falls der SF-Spiegel ≤ 800 µg/l ist, sollte zusätzlich die LIC alle drei Monate überprüft werden, um eine Überchelierung zu vermeiden.<sup>1</sup>

### WARNHINWEIS:

Die Daten bei Kindern mit NTDT sind sehr begrenzt. Deswegen sollte eine Therapie mit Deferasirox engmaschig überwacht werden, um Nebenwirkungen zu erfassen und die Eisenbeladung bei Kindern und Jugendlichen zu beobachten. Bevor Kinder mit schwerer Eisenüberladung mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT) mit Deferasirox behandelt werden, sollte der Arzt zusätzlich beachten, dass die Konsequenzen der Langzeitbehandlung mit diesen Patienten bisher nicht bekannt sind.<sup>1</sup>

# Dosierung der Exjade® Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT)

- Für Patienten mit NTDT wird nur ein Behandlungszyklus mit Deferasirox empfohlen.<sup>1</sup>

Initialdosis und Dosisanpassung von Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei Patienten mit nicht transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT) <sup>1</sup>			
EINLEITEN	AUFTITRIEREN	ABTITRIEREN	ABBRECHEN
der Chelat-Therapie <sup>a</sup>	zur Erreichung des Ziels, falls erforderlich <sup>a,b</sup>	zur Vermeidung einer Überchelierung	nach Erreichen des Ziels
10 mg/kg Körpergewicht pro Tag	Schrittweise Erhöhung um 5 bis 10 mg/kg/Tag bis zu 20 mg/kg/Tag für erwachsene Patienten und bis zu 10 mg/kg/Tag bei Kindern und Jugendlichen	Dosisverringering auf 10 mg/kg/Tag oder weniger	Wiederbehandlung wird für Patienten mit NTDT nicht empfohlen
LIC ≥ 5 mg Fe/g TG ODER SF konstant > 800 µg/l	LIC ≥ 7 mg Fe/g TG ODER SF konstant > 2.000 µg/l	LIC < 7 mg Fe/g TG ODER SF konstant ≤ 2.000 µg/l	<b>ZIEL:</b> LIC < 3 mg Fe/g TG ODER SF konstant < 300 µg/l

LIC = Lebereisenkonzentration; SF = Serumferritin; TG = Trockengewicht; <sup>a</sup> Dosen über 20 mg/kg/Tag werden bei Patienten mit NTDT nicht empfohlen. Bei Patienten, bei denen keine Lebereisenbestimmung durchgeführt wurde und die ein SF ≤ 2.000 µg/l haben, sollte die Dosierung 10 mg/kg/Tag nicht überschreiten. <sup>b</sup> Zusätzlich sollte eine Erhöhung der Dosis nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient das Arzneimittel gut verträgt.

## Kinder und Jugendliche mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT)<sup>1</sup>

Bei Kindern und Jugendlichen sollte die Dosierung 10 mg/kg nicht überschreiten. Falls der SF-Spiegel ≤ 800 µg/l ist, sollte zusätzlich die LIC alle drei Monate überprüft werden, um eine Überchelierung zu vermeiden.<sup>1</sup>

### WARNHINWEIS:

Die Daten bei Kindern mit NTDT sind sehr begrenzt. Deswegen sollte eine Therapie mit Deferasirox engmaschig überwacht werden, um Nebenwirkungen zu erfassen und die Eisenbeladung bei Kindern und Jugendlichen zu beobachten. Bevor Kinder mit schwerer Eisenüberladung mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT) mit Deferasirox behandelt werden, sollte der Arzt zusätzlich beachten, dass die Konsequenzen der Langzeitbehandlung mit diesen Patienten bisher nicht bekannt sind.<sup>1</sup>

# Überwachung von Patienten vor und während der Behandlung mit Deferasirox<sup>1</sup>

Vor und während der Gabe von Deferasirox ist der Patient regelmäßig zu überwachen. Das Monitoring umfasst insbesondere folgende Parameter. Von besonderer Bedeutung ist hier das Serumferritin, welches während der Therapie monatlich zu ermitteln ist.

	Ausgangswert	Im ersten Monat nach dem Beginn mit Deferasirox oder nach Dosismodifikation	Monatlich	Alle 3 Monate	Jährlich
Serumferritin	✓		✓		
Lebereisenkonzentration <sup>a</sup>	✓			✓ (nur bei Kindern und Jugendlichen, wenn SF ≤ 800 µg/l ist)	
Serumkreatinin	2x	Wöchentlich	✓		
Kreatininclearance und / oder Plasma-Cystatin-C	2x	Wöchentlich	✓		
Proteinurie	✓		✓		
Serumtransaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase	✓	Alle 2 Wochen	✓		
Körpergewicht, Größe und sexuelle Entwicklung (bei Kindern und Jugendlichen)	✓				✓
Hörtest / augenärztliche Untersuchung (einschließlich Fundoskopie)	✓				✓

<sup>a</sup> Für Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT): Messung der Eisenüberladung mittels LIC. Bei Patienten mit NTDT ist LIC die bevorzugte Methode zur Untersuchung der Eisenüberladung und sollte, sofern möglich, immer angewendet werden. Während der Chelat-Therapie ist Vorsicht geboten, um das Risiko einer Überchelation zu minimieren.<sup>1</sup>

Die Ergebnisse der Bestimmung von Serumkreatinin, Kreatininclearance, Plasma-Cystatin-C, Proteinurie, Serumferritin, Lebertransaminasen, Bilirubin und alkalischer Phosphatase sollten festgehalten und regelmäßig auf Trends überprüft werden. Die Ergebnisse sollten in der Krankenakte des Patienten zusammen mit den Ausgangswerten aller Tests vor der Behandlung notiert werden.

# Renales Sicherheitsprofil

Die Gabe von Deferasirox kann bei einigen Patienten zu einer Erhöhung des Serumkreatinins (SCr) führen. Es besteht somit die Notwendigkeit, das SCr regelmäßig zu überwachen, sowie die Kreatinin-clearance vor und während der Therapie mit Deferasirox zu bestimmen.

## Überwachung von Serumkreatinin und Kreatinin-clearance<sup>1</sup>

Es wird empfohlen, den Serumkreatininspiegel vor Beginn der Therapie zweifach zu bestimmen.

**Während des ersten Monats nach Beginn oder nach einer Änderung der Therapie mit Deferasirox sollten der Serumkreatininspiegel, die Kreatinin-clearance** (bestimmt mittels der Cockcroft-Gault- oder der MDRD-Formel bei Erwachsenen und mittels der Schwartz-Formel bei Kindern) und/oder Plasma-Cystatin-C-Spiegel **wöchentlich und danach monatlich überprüft werden.**

# Methoden zur Schätzung der Kreatinin-clearance (CrCl)<sup>1</sup>

Die Messung der CrCl kann wie folgt durchgeführt werden:

## Erwachsene

Sobald eine Methode ausgewählt wurde, sollten Formeln nicht ausgetauscht werden.

### Cockcroft-Gault-Formel<sup>2</sup>

Die Cockcroft-Gault-Formel verwendet Kreatininmessungen und das Körpergewicht des Patienten, um die Kreatinin-clearance vorherzusagen. Die Formel gibt CrCl in ml/min an.

$$\text{Kreatinin-clearance} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht (kg)}}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/100 ml)}}$$

**Bei weiblichen Patienten wird die Kreatinin-clearance mit 0,85 multipliziert.**

<sup>a</sup> Wenn Serumkreatinin in mmol/l an Stelle von mg/dl angegeben wird, sollte die Konstante 815 anstatt 72 sein.

### CKD-EPI-Formel<sup>3,4</sup>

Aus Sicht der Allgemeinmedizin und im Interesse der öffentlichen Gesundheit wird die CKD-EPI-Formel in Nordamerika, Europa und Australien bevorzugt und dient als Vergleichsbasis für neue Formeln auf der ganzen Welt. Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) =  $141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}} \times 1,018$  [falls weiblich]  $\times 1,159$  [falls schwarz], wo Scr ist Serumkreatinin,  $\kappa$  ist 0,7 für Frauen und 0,9 für Männer,  $\alpha$  ist  $-0,329$  für Frauen und  $-0,411$  für Männer, min zeigt das Minimum von  $\text{Scr}/\kappa$  oder 1 an und max das Maximum von  $\text{Scr}/\kappa$  oder 1.

## Kinder und Jugendliche

### Schwartz-Formel<sup>5</sup>

$$\text{Kreatininclearance (ml/min)} = \frac{\text{Konstante}^b \times \text{Körpergröße (cm)}}{\text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

<sup>b</sup> Die Konstante beträgt 0,55 bei Kindern und Mädchen im Jugendalter oder 0,70 bei Jungen im Jugendalter.

# Dosisreduktion und Therapieunterbrechung<sup>1</sup>

Exjade® (Deferasirox) Filmtabletten: **Reduktion der Dosis um 7 mg/kg/Tag**, falls ...

Exjade® (Deferasirox) Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen:

**Reduktion der Dosis um 10 mg/kg/Tag**, falls ...

- ... bei zwei aufeinander folgenden Visiten der Serumkreatininwert > 33 % über dem Ausgangswert und die Kreatininclearance unter LLN (= unterer Grenzwert des Normalbereichs, d. h. < 90 ml/min) liegt (**Erwachsene**).
- ... bei zwei aufeinander folgenden Visiten das Serumkreatinin über ULN (= altersgerechter oberer Grenzwert des Normalbereichs) und/oder die Kreatininclearance unter LLN (= unterer Grenzwert des Normalbereichs, d. h. < 90 ml/min) liegt (**Kinder und Jugendliche**).

Unterbrechung der Behandlung nach Dosisreduktion, wenn ...

- ... der Serumkreatininwert > 33 % über dem Ausgangswert bleibt und/oder
- ... die Kreatininclearance unter LLN (= unterer Grenzwert des Normalbereichs, d. h. < 90 ml/min) liegt.

Überweisung des Patienten an einen Nierenspezialisten und Erwägung einer Nierenbiopsie:

- Wenn trotz Dosisreduktion und Unterbrechung der Behandlung das Serumkreatinin signifikant erhöht bleibt und dauerhaft abnorme Werte anderer Marker der Nierenfunktion (z. B. Proteinurie, Fanconi-Syndrom) vorliegen.

# Hepatisches Sicherheitsprofil

## Beurteilung der Leberfunktion

Bei Patienten, die mit Deferasirox behandelt wurden, wurden erhöhte Leberwerte beobachtet.

- Nach der Markteinführung wurden Fälle von Leberversagen, manchmal mit tödlichem Ausgang, bei mit Deferasirox behandelten Patienten berichtet.
- Die meisten Berichte von Leberversagen betrafen Patienten mit schweren Erkrankungen, einschließlich vorbestehender Leberzirrhose.
- Allerdings kann die Rolle von Deferasirox als mitwirkender oder verstärkender Faktor nicht ausgeschlossen werden.

Die **Leberfunktion** sollte vor der Verschreibung, alle 2 Wochen innerhalb des ersten Behandlungsmonats und dann in einmonatigen Abständen oder öfter, sofern klinisch indiziert, überwacht werden.

- Unterbrechung der Behandlung, falls eine persistierende und progressive Erhöhung der Leberenzyme beobachtet wird.

## Empfehlungen bei Beeinträchtigung der Leber

Deferasirox wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht empfohlen.

Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B)

- Die Dosis sollte deutlich reduziert werden, gefolgt von einer schrittweisen Erhöhung bis zu einer Grenze von 50 %. Deferasirox muss bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.
- Die Leberfunktion sollte bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn, während des ersten Monats alle 2 Wochen und danach monatlich überprüft werden.

## Quellen:

1. Exjade® Fachinformation.
2. Cockcroft DW, Gault MH. Nephron. 1976; 16(1): 31–41.
3. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Ann Intern Med. 2012; 156(11): 785–795.
4. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al; for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Ann Intern Med. 2009; 150(9): 604–612.
5. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. Pediatr Clin North Am. 1987; 34(3): 571–590.

Bitte beachten Sie auch die Fachinformationen von Exjade® (Deferasirox) Filmtabletten und Exjade® Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und händigen Sie Ihren Patienten die Patientenbroschüre zur Anwendung von Deferasirox aus, die ebenfalls Teil der risikominimierenden Maßnahmen zu diesem Produkt ist.

Die Informationsbroschüre und die Patientenbroschüre sind zum Download auf der Website [www.novartis.de](http://www.novartis.de) (unter „Arzneimittel der Novartis Pharma A bis Z“) verfügbar. Sie erhalten weitere gedruckte Exemplare über den Novartis-Infoservice (Kontakt Daten siehe unten).

## Aufforderung zur Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Bitte melden Sie jeden Verdacht einer unerwünschten Arzneimittelwirkung im Zusammenhang mit der Anwendung von Exjade® umgehend an:

Novartis Pharma GmbH per Fax (09 11 / 273 - 12 985) oder per E-Mail ([ams.novartis@novartis.com](mailto:ams.novartis@novartis.com))

oder

an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

## Firmenkontakt

Sollten Sie Fragen haben oder weitere Informationen zur Anwendung von Exjade® benötigen, wenden Sie sich bitte an:

### Info-Service

Telefon: **(0 18 02) 23 23 00** (0,06 Euro pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 Euro pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)

Telefax: **(09 11) 273-12 160**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
[www.novartis.de](http://www.novartis.de)

© Novartis 2016

Artikel-Nr. 1070423, Genehmigung: XX/2016, Stand: 08/2016