

1. LEGEMIDLETS NAVN

Deferasirox Sandoz 90 mg filmdrasjerte tabletter
Deferasirox Sandoz 180 mg filmdrasjerte tabletter
Deferasirox Sandoz 360 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Deferasirox Sandoz 90 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 90 mg deferasiroks (deferasirox) som virkestoff.

Deferasirox Sandoz 180 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 180 mg deferasiroks (deferasirox) som virkestoff.

Deferasirox Sandoz 360 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 360 mg deferasiroks (deferasirox) som virkestoff.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Deferasirox Sandoz 90 mg filmdrasjerte tabletter

Lyseblå, oval, bikonveks filmdrasjert tablett, uten delestrek, med skrå kanter, preget med «NVR» på den ene siden og «90» i en svak stigning oppover, mellom to pregede, bølgede linjer på den andre siden. Omtrentlige dimensjoner på tablett er 10,7 mm x 4,2 mm.

Deferasirox Sandoz 180 mg filmdrasjerte tabletter

Mellomblå, oval, bikonveks filmdrasjert tablett, uten delestrek, med skrå kanter, preget med «NVR» på den ene siden og «180» i en svak stigning oppover, mellom to pregede, bølgede linjer på den andre siden. Omtrentlige dimensjoner på tablett er 14 mm x 5,5 mm.

Deferasirox Sandoz 360 mg filmdrasjerte tabletter

Mørkeblå, oval, bikonveks filmdrasjert tablett, uten delestrek, med skrå kanter, preget med «NVR» på den ene siden og «360» i en svak stigning oppover, mellom to pregede, bølgede linjer på den andre siden. Omtrentlige dimensjoner på tablett er 17 mm x 6,7 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Deferasirox Sandoz er indisert ved behandling av kronisk jernoverskudd etter hyppige blodoverføringer (≥ 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat) hos pasienter i alderen 6 år og eldre med beta-talassemi major.

Deferasirox Sandoz er også indisert ved behandling av kronisk jernoverskudd etter blodoverføringer når deferoksaminbehandling er kontraindisert eller utilstrekkelig hos følgende pasientgrupper:

- pediatriske pasienter, i alderen 2 til 5 år, med beta-talassemi major med jernoverskudd på grunn av hyppige blodoverføringer (≥ 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat),
- voksne og pediatriske pasienter, i alderen 2 år og eldre, med beta-talassemi major med jernoverskudd på grunn av sjeldne blodoverføringer (< 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat),
- voksne og pediatriske pasienter, i alderen 2 år og eldre, med andre anemier.

Deferasirox Sandoz er også indisert ved kronisk jernoverskudd som krever chelaterende behandling når deferoksaminbehandling er kontraindisert eller utilstrekkelig hos pasienter i alderen 10 år og eldre med

ikke-transfusjonsavhengig talassemi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Deferasirox Sandoz bør startes opp og vedlikeholdes av leger med erfaring i behandling av kronisk jernoverskudd.

Dosering

Jernoverskudd etter blodoverføring

Det anbefales at behandlingen startes etter overføring av ca. 20 enheter (tilnærmet 100 ml/kg) av erytrocyttkonsentrat (SAG), eller når klinisk overvåking viser at det er jernoverskudd (f.eks. serumferritin > 1000 mikrog/l). Doser (i mg/kg) må beregnes og avrundes til nærmeste hele tablettstørrelse.

Målene med jern-chelaterende behandling er å fjerne mengden jern som administreres ved overføringer, og ved behov, å redusere de eksisterende jernlagrene.

For å minimere risikoen for at det bindes for mye jern, bør forsiktighet utvises under chelaterende behandling (se pkt. 4.4).

Deferasirox Sandoz filmdrasjerte tabletter utviser høyere biotilgjengelighet sammenlignet med deferasiroks formulert som dispergerbare tabletter (se pkt. 5.2). Ved bytte fra dispergerbare tabletter til filmdrasjerte tabletter, bør dosen av filmdrasjerte tabletter være 30 % lavere enn dosen av dispergerbare tabletter, avrundet til nærmeste hele tablett.

Tilsvarende doser for de ulike formuleringene er vist i tabellen nedenfor.

Tabell 1. Anbefalte doser ved jernoverskudd etter blodoverføring

	Filmdrasjerte tabletter/granulat	Dispergerbare tabletter	Blod-overføringer	Serum ferritin
Startdose	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag	Etter 20 enheter (ca. 100 ml/kg) SAG	el > 1000 µg/l
Alternative startdoser	21 mg/kg/dag	30 mg/kg/dag	> 14 ml/kg/mnd SAG (ca. > 4 enheter/mnd for en voksen)	
	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag	< 7 ml/kg/mnd SAG (ca. < 2 enheter/mnd for en voksen)	
Pasienter med god respons på deferoksamin	En tredjedel av deferoksamindosen	Halvparten av deferoksamindosen		
Monitorering				Månedlig
Målmråde				500 - 1000 µg/l
Justerings-trinn (hver 3.- 6. måned)	Økning			> 2500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag		
	Opptil 28 mg/kg/dag	Opptil 40 mg/kg/dag		
	Reduksjon			< 2500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag		

	Hos pasienter behandlet med > 21 mg/kg/dag - Når målet er oppnådd	Hos pasienter behandlet med > 30 mg/kg/dag	500 - 1000 µg/l
Maksimal dose	28 mg/kg/dag	40 mg/kg/dag	
Vurder avbrudd			< 500 µg/l

Startdose

Anbefalt daglig startdose for Deferasirox Sandoz filmdrasjerte tabletter er 14 mg/kg kroppsvekt.

En daglig startdose på 21 mg/kg kan vurderes hos pasienter som trenger reduksjon av forhøyet jernnivå i kroppen og som også får mer enn 14 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat (ca. > 4 enheter/måned til en voksen).

En daglig startdose på 7 mg/kg kan vurderes hos pasienter som ikke trenger reduksjon av forhøyede jernnivåer i kroppen og som også får mindre enn 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat (ca. < 2 enheter/måned til en voksen). Pasientens respons må overvåkes og doseøkning bør vurderes dersom tilstrekkelig effekt ikke oppnås (se pkt. 5.1).

For pasienter som allerede er godt behandlet med deferoksamin, kan man vurdere en startdose av Deferasirox Sandoz filmdrasjerte tabletter som er én tredjedel (numerisk) av deferoksamindosen (f.eks. en pasient som får 40 mg/kg/dag av deferoksamin 5 dager i uken (eller tilsvarende) kan bytte over til en daglig startdose på 14 mg/kg/dag av Deferasirox Sandoz filmdrasjerte tabletter). Når dette resulterer i en daglig dose på mindre enn 14 mg/kg kroppsvekt, må pasientens respons monitoreres, og doseøkning bør vurderes dersom tilstrekkelig effekt ikke oppnås (se pkt. 5.1).

Dosejustering

Det anbefales at serumferritin kontrolleres hver måned og at dosen Deferasirox Sandoz, basert på utviklingen i serumferritin, om nødvendig justeres hver 3. til 6. måned. Dosejusteringer kan gjøres i trinn på 3,5 til 7 mg/kg og skal tilpasses den individuelle pasientens respons og terapeutiske mål (vedlikehold eller reduksjon av jernlagre). Hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med doser på 21 mg/kg (f.eks. serumferritinnivå vedvarende over 2500 µg/l og som ikke viser en synkende trend over tid) kan doser opp til 28 mg/kg vurderes. Det er foreløpig begrenset mengde langtidsdata på sikkerhet og effekt fra kliniske studier utført med deferasiroks dispergerbare tabletter med doser over 30 mg/kg (264 pasienter ble fulgt i gjennomsnitt ett år etter doseøkning). Hvis kontroll av hemosiderose er veldig dårlig ved doser opp til 21 mg/kg er det mulig at en ytterligere økning (til maksimum 28 mg/kg) ikke gir tilfredsstillende kontroll og andre behandlingsalternativ bør vurderes. Dersom tilfredsstillende kontroll ikke oppnås ved doser over 21 mg/kg bør ikke behandling med denne dosen fortsette og andre behandlingsalternativ bør vurderes når det er mulig. Doser over 28 mg/kg anbefales ikke, da det kun er begrenset erfaring med doser på dette nivået (se pkt. 5.1).

Hos pasienter behandlet med doser over 21 mg/kg bør en dosereduksjon i trinn på 3,5 til 7 mg/kg vurderes når man har oppnådd kontroll (f.eks. serumferritinnivå vedvarende under 2500 mikrog/l og som viser en synkende trend over tid). Hos pasienter der man har nådd målet for serumferritinnivå (vanligvis mellom 500 og 1000 mikrog/l), bør dosereduksjon i trinn på 3,5 til 7 mg/kg vurderes for å opprettholde serumferritinnivå innen målområdet og for å minimere risikoen for at det bindes for mye jern. Dersom serumferritin vedvarende er lavere enn 500 mikrog/l, bør det vurderes å avbryte behandlingen (se pkt. 4.4).

Ikke-transfusjonsavhengig talassemi

Chelaterende behandling bør kun startes opp dersom jernoverskudd er påvist (jernkonsentrasjon i leveren [LIC] ≥ 5 mg Fe/g tørrvekt [dw] eller vedvarende serumferritin > 800 mikrog/l). LIC er den anbefalte metoden for påvisning av jernoverskudd og bør brukes hvis tilgjengelig. Forsiktighet bør utvises ved chelaterende behandling for å redusere risikoen for at det bindes for mye jern hos alle pasienter (se pkt. 4.4).

Deferasirox filmdrasjerte tabletter utviser høyere biotilgjengelighet sammenlignet med deferasiroks

formulert som dispergerbare tabletter (se pkt. 5.2). Ved bytte fra dispergerbare tabletter til filmdrasjerte tabletter, bør dosen av filmdrasjerte tabletter være 30 % lavere enn dosen av dispergerbare tabletter, avrundet til nærmeste hele tablett.

Tilsvarende doser for de ulike formuleringene er vist i tabellen nedenfor.

Tabell 2. Anbefalte doser ved ikke-transfusjonsavhengig talassemi

	Filmdrasjerte tabletter/granulat	Dispergerbare tabletter	Jern- konsentrasjon i lever (LIC)*		Serum ferritin
Startdose	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag	≥ 5 mg Fe/g dw	el.	> 800 µg/l
Monitorering					Månedlig
Justerings- trinn		Økning	≥ 7 mg Fe/g dw	el.	> 2000 µg/l
(hver	3,5 - 7 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag			
3. - 6. måned)		Reduksjon	< 7 mg Fe/g dw	el.	≤ 2000 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag			
Maksimal dose	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag			
	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag			
		For voksne	ikke bestemt	og	≤ 2000 µg/l
		For pediatriske pasienter			
Avbrudd			< 3 mg Fe/g dw	el.	< 300 µg/l
Gjentatt behandling					Anbefales ikke

*LIC er den anbefalte metoden for å bestemme jernoverskudd.

Startdose

Anbefalt daglig startdose for Deferasirox Sandoz filmdrasjerte tabletter hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi er 7 mg/kg kroppsvekt.

Dosejustering

Det anbefales at serumferritin kontrolleres hver måned for å vurdere pasientens respons på behandling og for å minimere risikoen for at det bindes for mye jern (se pkt. 4.4). Etter hver 3. til 6. måned med behandling bør en doseøkning i trinn på 3,5 til 7 mg/kg vurderes dersom pasientens LIC er ≥ 7 mg Fe/g dw eller dersom serumferritin er vedvarende > 2000 mikrog/l og ikke viser en synkende trend og pasienten tolererer legemidlet godt. Doser på over 14 mg/kg er ikke anbefalt siden det ikke er erfaring med doser over dette nivået hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi.

Hos pasienter uten kontrollert LIC og serumferritin ≤ 2000 mikrog/l bør ikke dosen overskride 7 mg/kg.

Hos pasienter hvor dosen ble økt til > 7 mg/kg anbefales en dosereduksjon til 7 mg/kg eller mindre når LIC er < 7 mg Fe/g dw eller serumferritin er ≤ 2000 mikrog/l.

Avslutning av behandling

Når et tilfredsstillende jernnivå i kroppen er nådd (LIC < 3 mg Fe/g dw eller serumferritin < 300 mikrog/l) bør behandlingen avsluttes. Det finnes ingen tilgjengelige data på behandling av pasienter som reakkumulerer jern etter å ha oppnådd et tilfredsstillende jernnivå i kroppen og derfor kan gjenopptakelse av behandling ikke anbefales.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Doseringsanbefalingene til eldre er de samme som beskrevet over. I kliniske studier opplevde eldre pasienter bivirkninger hyppigere enn yngre pasienter (spesielt diaré). Eldre pasienter bør monitoreres nøye med tanke på bivirkninger som kan kreve dosejustering.

Pediatrisk populasjon

Jernoverskudd etter blodoverføring:

Doseringsanbefalingene til barn i alderen 2 til 17 år med jernoverskudd etter blodoverføring er de samme som for voksne pasienter (se pkt. 4.2). Det anbefales at serumferritin kontrolleres hver måned for å vurdere pasientens respons på behandling og for å minimere risikoen for at det bindes for mye jern (se pkt. 4.4). Når dosen beregnes må det tas hensyn til endringer i barnets vekt over tid.

Hos barn mellom 2 og 5 år med jernoverskudd etter blodoverføring er eksponeringen lavere enn hos voksne (se pkt. 5.2). Denne aldersgruppen kan derfor trenge høyere doser enn det som kreves hos voksne. Startdosen bør imidlertid være den samme som for voksne, etterfulgt av individuelle titreringer.

Ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer:

Hos pediatriske pasienter med ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer, bør dosen ikke overskride 7 mg/kg. Hos disse pasientene, er en mer nøyaktig monitorering av LIC og serumferritin essensielt for å unngå at det bindes for mye jern (se pkt. 4.2). I tillegg til månedlige serumferritinmålinger, bør LIC kontrolleres hver tredje måned når serumferritin er ≤ 800 mikrog/l.

Barn fra fødsel til 23 måneder:

Sikkerhet og effekt av Deferasirox Sandoz hos barn fra fødsel til 23 måneder har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nedsatt nyrefunksjon

Deferasirox Sandoz har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og er kontraindisert hos pasienter med estimert kreatininclearance på < 60 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Deferasirox Sandoz er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) bør dosen reduseres betraktelig, etterfulgt av progressiv økning opp til en grense på 50 % (se pkt. 4.4 og 5.2). Deferasirox Sandoz må brukes med forsiktighet hos slike pasienter. Leverfunksjonen bør kontrolleres før behandlingsstart, hver annen uke i løpet av den første måneden, og deretter månedlig hos alle pasienter (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

De filmdrasjerte tablettene bør svelges hele med litt vann. Hvis pasienten ikke kan svelge hele tabletter, kan de filmdrasjerte tablettene knuses og administreres ved å drysse hele dosen på bløt mat, f.eks. yoghurt eller eplemos. Hele dosen skal inntas umiddelbart, og ikke lagres til senere bruk.

De filmdrasjerte tablettene skal tas én gang daglig, fortrinnsvis til samme tid hver dag, og kan tas på fastende mage eller sammen med et lett måltid (se pkt. 4.5 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kombinasjon med annen jern-chelaterende behandling ettersom sikkerheten ved slike kombinasjoner ikke er

fastslått (se pkt. 4.5).

Pasienter med estimert kreatininclearance på < 60 ml/min.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nyrefunksjon

Deferasiroks har kun blitt undersøkt hos pasienter med utgangsnivå av serumkreatinin innenfor normalområdet for alder.

I kliniske studier forekom økning i serumkreatinin på > 33 % ved ≥ 2 påfølgende målinger hos ca. 36 % av pasientene, noen ganger over øvre grense for normalområdet. Disse var doseavhengige. Hos ca. to tredjedeler av pasientene med økning gikk serumkreatinin tilbake til under 33 %-nivået uten dosejustering. Hos den siste tredjedelen var det ikke alltid samsvar mellom økning i serumkreatinin og en dosereduksjon eller avbrudd i behandlingen. I noen tilfeller har det kun blitt observert en stabilisering av serumkreatininnivåene etter dosereduksjon. Tilfeller av akutt nyresvikt er rapportert i perioden etter markedsføring av deferasiroks (se pkt. 4.8). Etter markedsføring har det vært noen tilfeller der forverring av nyrefunksjon har ført til nyresvikt som krever midlertidig eller permanent dialyse.

Årsakene til økningen i serumkreatinin har foreløpig ikke blitt klarlagt. Serumkreatinin bør kontrolleres spesielt nøye hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som hemmer nyrefunksjonen, og hos pasienter som får høye doser deferasiroks og/eller lav transfusjonshastighet (< 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat, eller < 2 enheter/måned for voksne). Selv om det i kliniske studier ikke ble sett en økning av renale bivirkninger ved doseøkning av deferasiroks dispergerbare tabletter til doser over 30 mg/kg kan ikke en økt risiko for renale bivirkninger ved filmdrasjerte tabletter med doser over 21 mg/kg utelukkes.

Det anbefales at serumkreatinin bestemmes to ganger før behandlingen startes opp. **Serumkreatinin, kreatininclearance** (estimert med Cockcroft-Gault- eller MDRD-formelen hos voksne, og med Schwartz-formelen hos barn) og/eller plasma cystatin C-nivå **bør monitoreres før behandlingen, ukentlig den første måneden etter oppstart eller endring av Deferasirox Sandoz-behandlingen (inkludert bytte av formulering) og deretter månedlig**. Pasienter med nyresykdommer og pasienter som behandles med legemidler som reduserer nyrefunksjonen kan ha en høyere risiko for komplikasjoner. En må sørge for å opprettholde tilstrekkelig væskebalanse hos pasienter som får diaré eller oppkast.

Etter markedsføring har det vært rapporter om metabolsk acidose som har oppstått under behandling med deferasiroks. De fleste av disse pasientene hadde nedsatt nyrefunksjon, renal tubulopati (Fanconis syndrom) eller diaré, eller tilstander hvor syre-base-ubalanse er en kjent komplikasjon. Syre-base-balansen bør overvåkes som klinisk indisert i disse populasjonene. Avbrudd av Deferasirox Sandoz-behandling bør vurderes hos pasienter som utvikler metabolsk acidose.

Etter markedsføring har det vært rapportert om flere tilfeller av alvorlige former for nyretubulipati (slik som Fanconis syndrom) og nyresvikt assosiert med endringer i bevissthet i forbindelse med hyperammoniemisk encefalopati hos pasienter behandlet med deferasiroks, hovedsakelig hos barn. Det anbefales å vurdere hyperammoniemisk encefalopati og måle ammoniumnivåene hos pasienter som utvikler endringer i mental status som ikke kan forklares mens de behandles med Deferasirox Sandoz.

Tabell 3. Dosejustering og avbrudd av behandling basert på monitorering av nyreverdier

	Serumkreatinin		Kreatininclearance
Før oppstart av behandling	To ganger (2x)	og	Én gang (1x)
Kontraindisert			< 60 ml/min
Monitorering			
- Første måneden etter start av behandling eller dosejustering (inkludert bytte av formulering)	Ukentlig	og	Ukentlig
- Deretter	Månedlig	og	Månedlig
Reduksjon av daglig dose med 7 mg/kg/dag (filmdrasjert tablettformulering), dersom følgende nyreparametre observeres ved to påfølgende kontroller og ikke kan tilskrives andre årsaker			
Voksne pasienter	> 33 % over gjennomsnitt før behandling	og	Reduseres < LLN* (< 90 ml/min)
Pediatrike pasienter	> ULN** etter alder	og/eller	Reduseres < LLN* (< 90 ml/min)
Etter dosereduksjon, avbryt behandling, dersom			
Voksne og pediatrike pasienter	Forblir > 33 % over gjennomsnitt før behandling	og/eller	Reduseres < LLN* (< 90 ml/min)
*LLN: lower limit of the normal range (nedre grense av normalområdet)			
**ULN: upper limit of the normal range (øvre grense av normalområdet)			

Behandling kan gjenopptas avhengig av individuelle kliniske vurderinger.

Dosereduksjon eller -avbrudd kan også vurderes dersom det oppstår unormale nivåer av markører for tubulær nyrefunksjon og/eller som klinisk indisert:

- Proteinuri (test bør utføres før start av behandling og deretter månedlig)
- Glykosuri hos ikke-diabetikere og lavt nivå av kalium, fosfat, magnesium eller urat i serum, fosfaturi, aminosyreuri (monitorer etter behov).

Renale tubulopatier har hovedsakelig vært rapportert hos barn og ungdom med beta-talassemi som har vært behandlet med Deferasirox Sandoz.

Pasienter bør henvises til en nyrespesialist, og videre spesialiserte undersøkelser (som nyrebiopsi) kan vurderes dersom følgende oppstår til tross for dosereduksjon og -avbrudd:

- Serumkreatinin forblir signifikant forhøyet og
- Vedvarende abnormaliteter i andre markører på nyrefunksjon (proteinuri, Fanconi syndrom).

Leverfunksjon

Forhøyede leverfunksjonsverdier er sett hos pasienter som er behandlet med deferasiroks. Etter markedsføring har tilfeller av leversvikt, hvorav noen var fatale, vært rapportert. Alvorlig former assosiert med endringer i bevissthet i forbindelse med hyperammoniemisk encefalopati kan forekomme hos pasienter som behandles med deferasiroks, spesielt hos barn. Det anbefales å vurdere hyperammoniemisk encefalopati og måle ammoniumnivåene hos pasienter som utvikler endringer i mental status som ikke kan forklares mens de behandles med Deferasirox Sandoz. Forsiktighet må utvises for å opprettholde tilstrekkelig hydrering hos pasienter som utsettes for væsketap (slik som diaré eller oppkast), spesielt hos barn med akutt sykdom. De fleste rapportene om leversvikt involverte pasienter med betydelige komorbiditeter, inkludert preeksisterende kroniske levertilstander (inkludert cirrhose og hepatitt C) og multiorgansvikt. At deferasiroks har en rolle som medvirkende eller forverrende faktor kan ikke utelukkes (se pkt. 4.8).

Det anbefales at serumtransaminaser, bilirubin og alkalisk fosfatase kontrolleres før oppstart av behandlingen, hver 2. uke i løpet av den første måneden og deretter hver måned. Dersom det er en vedvarende og progressiv økning i serumtransaminasenivåene, som ikke kan tilskrives andre årsaker, bør Deferasirox Sandoz seponeres. Så snart årsaken til de unormale leverfunksjonsverdiene er avdekket, eller når nivåene er normalisert, kan man vurdere forsiktig gjenopptak av behandlingen med en lavere dose, etterfulgt av gradvis opptrapping av dosen.

Deferasirox Sandoz anbefales ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse C) (se pkt. 5.2).

Tabell 4. Sammendrag av anbefalinger til sikkerhetsmonitorering

Test	Frekvens
Serumkreatinin	To ganger før initiering av behandling. Ukentlig under første behandlingsmåned eller etter dosejustering (inkludert bytte av formulering). Deretter månedlig.
Kreatininclearance og/eller cystatin C i plasma	Før behandling. Ukentlig under første behandlingsmåned eller etter dosejustering (inkludert bytte av formulering). Deretter månedlig.
Proteinuri	Før behandling. Deretter månedlig.
Tilleggsmarkører for renal tubulær funksjon (f.eks. glukosuri hos ikke-diabetikere, lave serumnivåer av kalium, fosfat, magnesium eller urinsyre, fosfaturi, aminosyreuri)	Ved behov.
Serumtransaminaser, bilirubin, alkalisk fosfatase	Før oppstart av behandling. Annenhver uke den første måneden av behandlingen. Deretter månedlig.
Kontroll av hørsel og syn	Før oppstart av behandling. Deretter årlig.

Kroppsvekt, høyde og kjønnsutvikling	Før behandling. Årlig hos barn.
--------------------------------------	------------------------------------

Hos pasienter med kort levealder (f.eks. høy-risiko myelodysplastiske syndromer), spesielt når komorbiditeter kan øke risikoen for bivirkninger, kan nytten av Deferasirox Sandoz være begrenset og dårligere enn risikoen. Som en konsekvens er behandling med Deferasirox Sandoz ikke anbefalt hos disse pasientene.

Forsiktighet bør utvises hos eldre pasienter på grunn av økt hyppighet av bivirkninger (spesielt diaré).

Data fra barn med ikke-transfusjonsavhengig talassemi er svært begrenset (se pkt. 5.1). Som en konsekvens av dette, bør behandling med Deferasirox Sandoz overvåkes nøye for å oppdage bivirkninger og følge jernbyrden i den pediatrike populasjonen. I tillegg, før barn med stort jernoverskudd med ikke- transfusjonsavhengig talassemi behandles med Deferasirox Sandoz, bør legen ta i betraktning at konsekvensene av langtidseksponering hos disse pasientene så langt ikke er kjent.

Gastrointestinale sykdommer

Sår dannelse og blødning i øvre gastrointestinaltraktus har blitt rapportert hos pasienter, inkludert barn og ungdom, som får deferasiroks. Flere sår har blitt observert hos noen pasienter (se pkt. 4.8). Det har vært rapporter om sår komplisert med gastrointestinal perforasjon. Det har også vært rapporter om fatale gastrointestinale blødninger, særlig hos eldre pasienter som hadde hematologiske maligniteter og/eller lavt plateantall. Leger og pasienter bør være oppmerksomme på symptomer på gastrointestinale sår og blødninger ved behandling med Deferasirox Sandoz. Ved gastrointestinale sår og blødninger bør Deferasirox Sandoz seponeres, og videre utredning og behandling må startes umiddelbart.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tar Deferasirox Sandoz i kombinasjon med substanser som har et kjent ulcerogent potensiale, som for eksempel NSAIDs, kortikosteroider, eller orale bisfosfonater, hos pasienter som får antikoagulantia samt hos pasienter med plateantall under $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (se pkt. 4.5).

Hudreaksjoner

Det kan oppstå hudutslett ved behandling med Deferasirox Sandoz. Utslettene går i de fleste tilfeller over av seg selv. Når det kan være nødvendig å avslutte behandlingen, kan behandlingen gjenopptas når utslettet har gått over, med en lavere dose etterfulgt av gradvis doseopptrapping. I alvorlige tilfeller kan gjenopptakingen gjøres i kombinasjon med en kort periode med administrering av orale steroider.

Alvorlige hudbivirkninger (SCARs, severe cutaneous adverse reactions) inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, har vært rapportert. Hvis enhver SCAR mistenkes, bør behandling med Deferasirox Sandoz avbrytes umiddelbart og ikke startes opp igjen. Ved forskrivning bør pasientene informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner, og de bør følges opp nøye.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Tilfeller av alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner (som anafylaksi og angioødem) har blitt rapportert hos pasienter som får deferasiroks. I de fleste tilfellene inntraff reaksjonen i løpet av den første behandlingsmåned (se pkt. 4.8). Dersom slike reaksjoner inntreffer, bør Deferasirox Sandoz seponeres og nødvendig medisinsk behandling iverksettes. Pasienter som har opplevd en hypersensitivitetsreaksjon bør ikke starte opp igjen med deferasiroks på grunn av fare for anafylaktisk sjokk (se pkt. 4.3).

Syn og hørsel

Hørsels- (nedsatt hørsel) og synsforstyrrelser (uklare linser) er rapportert (se pkt. 4.8). Kontroll av hørsel og syn (inkludert funduskopi) anbefales før behandlingen starter, deretter regelmessig (hver 12. måned). Dersom

forstyrrelser merkes i løpet av behandlingen, bør dosereduksjon eller et avbrudd i behandlingen vurderes.

Endringer i blodet

Etter markedsføring har det blitt rapportert leukopeni, trombocytopeni eller pancytopeni (eller forverring av disse cytopeniene) og forverring av anemi hos pasienter behandlet med deferasiroks. De fleste av disse pasientene hadde allerede eksisterende hematologiske sykdommer som ofte er forbundet med benmargssvikt. En medvirkende eller forverrende rolle kan imidlertid ikke utelukkes. Hos pasienter som utvikler cytopeni som ikke kan forklares bør seponering vurderes.

Andre vurderinger

Månedlig kontroll av serumferritin anbefales for å vurdere pasientens respons på behandlingen og for å unngå at det bindes for mye jern (se pkt. 4.2). Under behandlingsperioder med høy dosering og når serumferritinnivåer er nærme målområdet, anbefales dosereduksjon eller nøyere monitorering av nyre- og leverfunksjon og serumferritinnivåer. Dersom serumferritin vedvarende er lavere enn 500 mikrog/l (ved jernoverskudd pga. blodoverføringer) eller lavere enn 300 mikrog/l (ved ikke-transfusjonsavhengig talassemi), bør det vurderes å avslutte behandlingen.

Resultatene fra testene av serumkreatinin, serumferritin og serumtransaminaser bør registreres og regelmessig vurderes med hensyn på trender.

Vekst og kjønnsutvikling ble ikke påvirket hos barn som ble behandlet med deferasiroks i to kliniske studier av opp til fem års varighet (se pkt. 4.8). Som en generell forsiktighetsregel bør man allikevel ved behandling av barn med jernoverskudd etter blodoverføringer, kontrollere kroppsvekt, høyde og kjønnsutvikling både før behandling og deretter regelmessig (hver 12. måned).

Hjertedysfunksjon er en kjent komplikasjon av jernoverskudd. Ved langtidsbehandling med Deferasirox Sandoz bør hjertefunksjonen overvåkes hos pasienter med alvorlig jernoverskudd.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sikkerhet av deferasiroks i kombinasjon med andre jern-chelaterende legemidler er ikke fastslått. Det må derfor ikke brukes sammen med annen jern-chelaterende behandling (se pkt. 4.3).

Interaksjon med mat

C_{maks} av deferasiroks filmdrasjerte tabletter økte (med 29 %) når de ble tatt med et fettriikt måltid. Deferasirox Sandoz filmdrasjerte tabletter kan tas enten på fastende mage eller med et lett måltid, helst på samme tid hver dag (se pkt. 4.2 og 5.2).

Legemidler som kan redusere systemisk eksponering av Deferasirox Sandoz

Deferasiroks' metabolisme er avhengig av UGT-enzymmer (uridindifosfat-glukuronosyltransferaser). I en studie hos friske frivillige førte samtidig administrering av deferasiroks (én enkelt dose på 30 mg/kg, formulert som dispergerbar tablett) og den potente UGT-induseren rifampicin (gjentatt dosering med 600 mg/dag) til en reduksjon i deferasirokseksponeringen med 44 % (90 % KI: 37 % - 51 %). Samtidig bruk av Deferasirox Sandoz og potente UGT-indusere (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, ritonavir) kan derfor medføre redusert effekt av Deferasirox Sandoz. Pasientens serumferritin bør kontrolleres under og etter kombinasjonsbehandlingen, og Deferasirox Sandoz-dosen justeres dersom nødvendig.

I en mekanistisk studie for å undersøke grad av enterohepatisk resirkulering reduserte kolestyramin signifikant deferasirokseksponeringen (se pkt. 5.2).

Interaksjon med midazolam og andre legemidler som metaboliseres av CYP3A4

I en studie hos friske frivillige førte samtidig administrering av deferasiroks dispergerbare tabletter og midazolam (et CYP3A4-substrat) til en reduksjon i midazolameksponering med 17 % (90 % KI: 8 % - 26 %). Denne effekten kan være mer uttalt under kliniske forhold. På grunn av en mulig redusert effekt bør derfor forsiktighet utvises når deferasiroks kombineres med substanser som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. ciklosporin, simvastatin, hormonelle prevensjonsmidler, bepridil, ergotamin).

Interaksjon med repaglinid og andre legemidler som metaboliseres av CYP2C8

I en studie hos friske frivillige førte samtidig administrering av deferasiroks, en moderat CYP2C8- hemmer, (30 mg/kg daglig, formulert som dispergerbare tabletter) og repaglinid, ett CYP2C8-substrat, gitt som en enkelt dose på 0,5 mg, til en økning i AUC og $C_{\max}$ for repaglinid på henholdsvis 2,3 ganger (90 % KI [2,03 - 2,63]) og 1,6 ganger (90 % KI [1,42 - 1,84]). Siden interaksjonen ikke er vist ved doser høyere enn 0,5 mg for repaglinid, bør samtidig bruk av deferasiroks og repaglinid unngås. Dersom det er nødvendig å kombinere de to må det foretas en nøye klinisk monitorering og blodglukosemonitorering (se pkt 4.4).

En interaksjon mellom deferasiroks og andre CYP2C8- substrater som paklitaksel kan ikke utelukkes.

Interaksjon med teofyllin og andre legemidler som metaboliseres av CYP1A2

I en studie hos friske frivillige førte samtidig administrering av deferasiroks, som er en CYP1A2- hemmer, (gjentatt dose på 30 mg/kg daglig, formulert som dispergerbar tablett) og CYP1A2-substratet teofyllin (enkeltdose på 120 mg) til en økning i AUC for teofyllin på 84 % (90 % KI: 73 % til 95 %). $C_{\max}$ for enkeltdosen ble ikke påvirket, men en økning i $C_{\max}$ for teofyllin ved kronisk dosering er forventet. Samtidig bruk av deferasiroks og teofyllin er derfor ikke anbefalt. Dersom deferasiroks og teofyllin brukes samtidig bør monitorering av teofyllinkonsentrasjonen og reduksjon av teofyllindosen vurderes. En interaksjon mellom deferasiroks og andre CYP1A2-substrater kan ikke utelukkes. For substanser som hovedsakelig metaboliseres av CYP1A2 og har et smalt terapeutisk vindu (f.eks. klozapin, tizanidin), gjelder de samme anbefalingene som for teofyllin.

Annen informasjon

Samtidig administrering av deferasiroks og antacida som inneholder aluminium er ikke formelt undersøkt. Selv om deferasiroks har lavere affinitet for aluminium enn jern, anbefales det ikke at deferasiroks tas sammen med antacida som inneholder aluminium.

Samtidig administrering av deferasiroks og substanser med kjent ulcerogent potensiale, som for eksempel NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre i høye doser), kortikosteroider eller orale bisfosfonater kan øke risikoen for gastrointestinal toksisitet (se pkt. 4.4). Samtidig administrering av deferasiroks og antikoagulantia kan også øke risikoen for gastrointestinal blødning. Nøye klinisk overvåkning er nødvendig når deferasiroks kombineres med disse substansene.

Samtidig administrasjon av deferasiroks og busulfan resulterte i økt eksponering for busulfan (AUC), men mekanismen for denne interaksjonen er fortsatt ikke kjent. Hvis mulig bør farmakokinetikken (AUC, clearance) til en testdose av busulfan undersøkes for å kunne gjøre dosejusteringer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

For deferasiroks foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Dyrestudier har vist enkelte reproduksjonstoksiske effekter ved maternalt toksiske doser (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Som forholdsregel anbefales det at Deferasirox Sandoz ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Deferasirox Sandoz kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.5). Kvinner som kan bli gravide anbefales å bruke ikke-hormonelle prevensjonsmetoder i tillegg eller alternativt når de bruker Deferasirox Sandoz.

Amming

I dyrestudier ble deferasiroks raskt og i stor grad utskilt i morsmelk. Det ble ikke sett effekter på avkommet. Det er ukjent om deferasiroks blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Amming anbefales ikke når Deferasirox Sandoz tas.

Fertilitet

Det er ingen fertilitetsdata på mennesker tilgjengelig. Hos dyr ble det ikke funnet effekter på hann- eller hunndyrets fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Deferasirox Sandoz har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever mindre vanlige bivirkninger som svimmelhet, bør utvise varsomhet ved bilkjøring eller bruk av maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Ved kronisk behandling med deferasiroks dispergerbare tabletter hos voksne og barn, var de hyppigst rapporterte bivirkningene fra de utførte kliniske studiene gastrointestinale (hovedsakelig kvalme, oppkast, diaré eller magesmerter) og hudutslett. Diaré er oftere rapportert hos barn fra 2 til 5 år og hos eldre. Disse reaksjonene er doseavhengige, som oftest milde til moderate, vanligvis forbigående, og går som oftest over selv om behandlingen fortsetter.

I kliniske studier med deferasiroks forekom doseavhengig økning i serumkreatinin hos ca. 36 % av pasientene, men de fleste forble innenfor normalområdet. Reduksjoner i gjennomsnittlig kreatininclearance har blitt observert hos både pediatrike og voksne pasienter med beta-talassemi og jernoverskudd i løpet av det første behandlingsåret, men det er vist av dette ikke reduseres ytterligere i de påfølgende behandlingsårene. Økninger i levertransaminaser har blitt rapportert.

Sikkerhetsovervåkningsplaner for nyre- og leverparametre anbefales. Hørselsforstyrrelser og synsforstyrrelser (uklar linse) er mindre vanlig, og årlige undersøkelser er også anbefalt (se pkt. 4.4).

Alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har vært rapportert ved bruk av deferasiroks (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene nedenfor er listet opp etter følgende frekvensinndeling:

svært vanlige ($\geq 1/10$),

vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$),

mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$),

sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$),

svært sjeldne ($< 1/10\ 000$),

ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Ikke kjent:	Pancytopeni ¹ , trombocytopeni ¹ , forverring av anemi ¹ , neutropeni ¹
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent:	Hypersensitivitetsreaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon og angioødem) ¹
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Ikke kjent	Metabolsk acidose ¹
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige:	Angst, søvnforstyrrelser
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Hodepine
Mindre vanlige:	Svimmelhet
Øyesykdommer	
Mindre vanlige:	Katarakt, makulopati
Sjeldne	Optisk nevritt
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige:	Døvhets
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	Laryngeale smerter
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Diaré, forstoppelse, oppkast, kvalme, abdominale smerter, abdominal distensjon, dyspepsi
Mindre vanlige:	Gastrointestinal blødning, magesår (inkludert flere sår), duodenalsår, gastritt
Sjeldne:	Øsofagitt
Ikke kjent	Gastrointestinal perforasjon ¹ , akutt pankreatitt ¹
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige:	Økning i transaminaser
Mindre vanlige:	Hepatitt, cholelithiasis
Ikke kjent:	Leversvikt ^{1, 2}
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige:	Utslett, kløe
Mindre vanlige:	Pigmentforstyrrelser
Sjeldne:	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Ikke kjent:	Stevens-Johnson syndrom ¹ , hypersensitivitetsvaskulitt ¹ , urtikaria ¹ , erytema multiforme ¹ , alopeci ¹ , toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ¹

Sykdommer i nyre og urinveier

Svært vanlige:	Økning av kreatinin i blodet
Vanlige:	Proteinuri
Mindre vanlige:	Renal tubulær sykdom ² (ervert Fanconis syndrom), glukosuri
Ikke kjent:	Akutt nyresvikt ^{1,2} , tubulointerstitiell nefritt ¹ , nefrolithiasis ¹ , renal tubulær nekrose ¹

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige:	Pyreksi, ødem, fatigue
-----------------	------------------------

- ¹ Bivirkninger som er rapportert i perioden etter markedsføring. Disse er innhentet fra spontanrapporter, hvor det ikke alltid er mulig å fastsette nøyaktig frekvens eller årsakssammenheng relatert til eksponering for legemidlet.
- ² Alvorlige former assosiert med endringer i bevissthet i forbindelse med hyperammoniemi encefalopati har vært rapportert.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Gallesten og relaterte sykdommer i galleveiene ble rapportert hos omtrent 2 % av pasientene. Økninger i levertransaminaser ble rapportert som en bivirkning hos 2 % av pasientene. Større økninger i transaminaser enn 10 ganger øvre grense for normalt nivå, noe som tyder på hepatitt, var mindre vanlig (0,3 %). Etter markedsføring har tilfeller av leversvikt, noen med fatalt utfall, blitt rapportert med deferasiroks (se pkt. 4.4). Etter markedsføring har det vært rapporter om metabolsk acidose. De fleste av disse pasientene hadde nedsatt nyrefunksjon, renal tubulopati (Fanconis syndrom) eller diaré, eller tilstander hvor syre-base-ubalanse er en kjent komplikasjon (se pkt. 4.4). Tilfeller av alvorlig akutt pankreatitt ble observert uten påvist underliggende galleveissykdommer. Som for annen jern- chelaterende behandling, er det i mindre vanlige tilfeller observert hørselstap av høyfrekvente lyder og uklarheter i linsene (tidlig katarakt) hos pasienter behandlet med deferasiroks (se pkt. 4.4).

Kreatininclearance ved jernoverskudd etter blodoverføring

I en retrospektiv metaanalyse av 2102 voksne og pediatriske pasienter med beta-talassemier og jernoverskudd etter blodoverføring behandlet med deferasiroks dispergerbare tabletter i to randomiserte og fire åpne studier med inntil fem års varighet, ble det observert en reduksjon i gjennomsnittlig kreatininclearance på 13,2 % hos voksne pasienter (95 % KI: -14,4 % til -12,1 %; n = 935) og 9,9 % (95 % KI: -11,1 % til -8,6 %; n = 1142) hos pediatriske pasienter i løpet av det første behandlingsåret. Hos 250 pasienter som ble fulgt i inntil fem år ble det ikke observert noen ytterligere reduksjon i gjennomsnittlig kreatininclearancenivå.

Klinisk studie hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer

I en 1-årig studie hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi og jernoverskudd (doser av dispergerbare tabletter på 10 mg/kg/dag) var diaré (9,1 %), utslett (9,1 %) og kvalme (7,3 %) de hyppigst rapporterte legemiddelrelaterte bivirkningene. Unormale verdier av serumkreatinin og kreatininclearance ble rapportert hos henholdsvis 5,5 % og 1,8 % av pasientene. Forhøyede nivåer av levertransaminaser høyere enn 2 ganger baseline og 5 ganger øvre grense av normalverdien, ble rapportert hos 1,8 % av pasientene.

Pediatrisk populasjon

Vekst og kjønnsutvikling ble ikke påvirket hos barn som ble behandlet med deferasiroks i to kliniske studier av opp til fem års varighet (se pkt. 4.4).

Diaré er rapportert hyppigere hos pasienter i alderen 2 til 5 år enn hos eldre pasienter.

Renal tubulopati er hovedsakelig rapportert hos barn og ungdom med beta-talassemi behandlet med deferasiroks.

I rapporter mottatt etter markedsføring, forekom en høy andel av tilfellene av metabolsk acidose hos barn i sammenheng med Fanconis syndrom.

Akutt pankreatitt er rapportert, spesielt hos barn og ungdom.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tidlige tegn på akutt overdosering er fordøyelsessymptomer, slik som abdominalsmerter, diaré, kvalme og oppkast. Lever- og nyrelidelser har blitt rapportert, inkludert tilfeller av forhøyede leverenzym- og kreatininnivåer som normaliserte seg etter seponering av behandlingen. En feiladministrert enkeltdose på 90 mg/kg medførte Fanconis syndrom, som opphørte etter behandling.

Det finnes ingen spesifikk antidot mot deferasiroks. I tillegg til symptomatisk behandling, kan standardprosedyrer for behandling av overdosering være indisert, dersom medisinsk hensiktsmessig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Alle andre terapeutiske midler, jernbindende stoffer, ATC-kode: V03A C03

Virkningsmekanisme

Deferasiroks er en oral aktiv chelator som er sterkt selektiv overfor treverdig jern. Det er en tridentat ligand som binder jern med høy affinitet i forholdet 2:1. Deferasiroks fremmer utskillelsen av jern, hovedsakelig i feces. Deferasiroks har lav affinitet til sink og kobber og forårsaker ikke vedvarende lavt serumnivå av disse metallene.

Farmakodynamiske effekter

I en metabolismestudie på jernbalansen hos voksne pasienter med talassemi og jernoverskudd, førte daglige doser deferasiroks på 10, 20 og 40 mg/kg (formulert som dispergerbar tablett) til en gjennomsnittlig netto ekskresjon på henholdsvis 0,119, 0,329 og 0,445 mg Fe/kg kroppsvekt/dag.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kliniske effektstudier ble utført med deferasiroks formulert som dispergerbare tabletter.

Deferasiroks har blitt undersøkt hos 411 voksne (≥ 16 år) og 292 barn (i alderen 2 til < 16 år) med kronisk jernoverskudd etter blodoverføringer. Av barna var 52 stk i alderen 2 til 5 år. De underliggende årsakene til blodoverføringene omfattet beta-talassemi, sigdcellesykdom og andre medfødte eller ervervede anemier (myelodysplastiske syndromer [MDS], Diamond-Blackfan- syndrom, aplastisk anemi og andre svært sjeldne anemier).

Daglig behandling med deferasiroks formulert som dispergerbar tablett med doser på 20 og 30 mg/kg i ett år hos

voksne og barn med beta-talassemi som fikk hyppige blodoverføringer, førte til reduksjon i indikatorer for totalt jernnivå i kroppen. Jernkonsentrasjonen i lever ble i gjennomsnitt redusert med henholdsvis ca. -0,4 og -8,9 mg Fe/g lever (biopsi tørrvekt (dw)), og serumferritin ble i gjennomsnitt redusert med henholdsvis ca. -36 og -926 mikrog/l. Ved de samme dosene var forholdet jerneskresjon/jerninntak henholdsvis 1,02 (hvilket indikerer en netto jernbalanse) og 1,67 (hvilket indikerer netto jernutskillelse). Deferasiroks induserte tilsvarende responser hos pasienter med andre anemier og jernoverskudd. Daglige doser på 10 mg/kg (formulert som dispergerbar tablett) i ett år kan opprettholde jernnivået i lever og serumferritinnivåer, og indusere netto jernbalanse hos pasienter som får uregelmessige blodoverføringer eller utskiftingstransfusjon. Serumferritin vurdert ved månedlige kontroller reflekterte endringer i jernkonsentrasjonene i lever, noe som indikerer at endringer i serumferritin kan brukes til å monitorere responsen på behandlingen. Begrensede kliniske data (29 pasienter med normal hjertefunksjon i utgangspunktet) ved bruk av MRI tyder på at behandling med deferasiroks 10 - 30 mg/kg/dag (formulert som dispergerbar tablett) i 1 år også kan redusere jernnivåene i hjertet (MRI T2* økte i gjennomsnitt fra 18,3 til 23,0 millisekunder).

Hovedanalysen av den pivotale komparative studien med 586 pasienter med beta-talassemi og jernoverskudd etter blodoverføringer viste ikke non-inferiority av deferasiroks dispergerbare tabletter sammenlignet med deferoksamin i analyser av den totale pasientpopulasjonen. Fra post-hoc-analysene av denne studien fremgikk det at kriteriene for non-inferiority ble oppfylt hos en subgruppe av pasientene som hadde jernkonsentrasjon i lever på ≥ 7 mg Fe/g dw og som ble behandlet med deferasiroks dispergerbare tabletter (20 og 30 mg/kg) eller deferoksamin (35 til ≥ 50 mg/kg). Hos pasienter med jernkonsentrasjon i lever på < 7 mg Fe/g dw behandlet med deferasiroks dispergerbare tabletter (5 og 10 mg/kg) eller deferoksamin (20 til 35 mg/kg) kunne non-inferiority imidlertid ikke fastslås på grunn av ubalanse i dosering av de to chelatorene. Denne ubalansen oppsto fordi pasientene som fikk deferoksamin kunne fortsette på den dosen de fikk før de gikk inn i studien selv om denne var høyere enn den protokolldefinerte dosen. 56 pasienter under 6 år deltok i denne pivotale studien, 28 av dem fikk deferasiroks dispergerbare tabletter.

Det fremgikk av prekliniske og kliniske studier at deferasiroks dispergerbare tabletter kan være like aktiv som deferoksamin når det brukes i doseforholdet 2:1 (dvs. en dose med deferasiroks dispergerbar tablett som er numerisk halvparten av deferoksamin-dosen). For deferasiroks filmdrasjerte tabletter, kan doseforholdet 3:1 vurderes (dvs. en dose med deferasiroks filmdrasjerte tabletter som numerisk er en tredjedel av en dose deferoksamin). Doseringsanbefalingen ble imidlertid ikke prospektivt vurdert i de kliniske studiene.

Pasienter med jernkonsentrasjon i lever på ≥ 7 mg Fe/g dw og med ulike, sjeldne anemier eller sigdcellesykdom, som fikk deferasiroks dispergerbare tabletter opp til 20 og 30 mg/kg, oppnådde i tillegg en reduksjon i serumferritin og konsentrasjon av jern i lever som var sammenlignbar med det som ble oppnådd hos pasienter med beta-talassemi.

En randomisert, placebokontrollert studie ble gjennomført hos 225 pasienter med MDS (lav- eller middels-1-risiko) og jernoverskudd etter blodoverføring. Resultatene fra studien antyder at deferasiroks har en positiv effekt på hendelsesfri overlevelse (EFS, et sammensatt endepunkt som inkluderte ikke-fatale hjerte- eller leverhendelser) og serumferritinnivå. Sikkerhetsprofilen var i overensstemmelse med tidligere studier hos voksne pasienter med MDS.

I en 5-årig observasjonsstudie hvor 267 barn i alderen 2 til < 6 år (ved inklusjon) med hemosiderose etter transfusjon fikk deferasiroks, var det ingen klinisk relevante forskjeller i sikkerhet- og tolerabilitetsprofilen til Deferasirox Sandoz hos pediatrike pasienter i alderen 2 til < 6 år sammenlignet med den generelle voksne og eldre pediatrike populasjonen. Dette inkluderte økninger i serumkreatinin på > 33 % og over øvre grense av normalverdi ved ≥ 2 påfølgende anledninger (3,1 %), samt økning i alaninaminotransferase (ALAT) større enn 5 ganger øvre grense av normalverdi (4,3 %).

Enkelthendelser med økning i ALAT og aspartataminotransferase ble rapportert hos henholdsvis 20,0 % og 8,3 % av de 145 pasientene som fullførte studien.

I en studie for vurdering av sikkerhet for deferasiroks filmdrasjerte og dispergerbare tabletter ble 173 voksne og pediatriske pasienter med transfusjonsavhengige talassemi eller myelodysplastisk syndrom behandlet i 24 uker. Den observerte sikkerhetsprofilen var sammenlignbar for filmdrasjerte og dispergerbare tabletter.

Hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer og jernoverskudd ble behandling med deferasiroks dispergerbare tabletter undersøkt i en 1-årig, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie. Studien sammenlignet effekten av to ulike deferasiroks dispergerbar tablett- regimer (startdose på 5 og 10 mg/kg/dag, 55 pasienter i hver arm) og av motsvarende placebo (56 pasienter). 145 voksne og 21 pediatriske pasienter var med i studien. Det primære effektmålet var endring i jernkonsentrasjon i lever (LIC) fra baseline etter 12 måneders behandling. Ett av de sekundære effektmålene var endring i serumferritin fra baseline til fjerde kvartal. Ved en startdose på 10 mg/kg/dag, førte deferasiroks dispergerbare tabletter til reduksjoner i målene på total mengde jern i kroppen. Konsentrasjonen av jern i lever ble gjennomsnittlig redusert med 3,80 mg Fe/g dw hos pasienter behandlet med deferasiroks dispergerbare tabletter (startdose 10 mg/kg/dag) og økt med 0,38 mg Fe/g dw hos pasienter behandlet med placebo ($p < 0.001$). Serumferritin ble gjennomsnittlig redusert med 222,0 mikrog/l hos pasienter behandlet med deferasiroks dispergerbare tabletter (startdose 10 mg/kg/dag) og økt med 115 µg/l hos pasienter behandlet med placebo ($p < 0.001$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Deferasiroks filmdrasjerte tabletter utviser høyere biotilgjengelighet sammenlignet med deferasiroks formulert som dispergerbar tablett. Etter justering av styrken ved fastende betingelser, var den filmdrasjerte tablettformuleringen (styrke på 360 mg) ekvivalent med deferasiroks dispergerbare tabletter (styrke på 500 mg) med hensyn til gjennomsnittsarealet under plasmakonsentrasjonskurven som funksjon av tid (AUC). C_{maks} økte med 30 % (90 % KI: 20,3 % - 40,0 %); men en klinisk eksponering/responsanalyse viste imidlertid ikke tegn på klinisk relevante effekter ved en slik økning.

Absorpsjon

Deferasiroks (formulert som dispergerbar tablett) absorberes etter oral administrering med en median tid til maksimal plasmakonsentrasjon (t_{max}) på ca. 1,5 til 4 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten (AUC) av deferasiroks (formulert som dispergerbar tablett) er ca. 70 % sammenlignet med intravenøs dose. Den absolutte biotilgjengeligheten av den filmdrasjerte tablettformuleringen er ikke fastslått. Biotilgjengeligheten av deferasiroks filmdrasjerte tabletter var 36 % større enn med dispergerbare tabletter.

En farmakokinetisk studie der man undersøkte effekt av samtidig matinntak ved administrering av de filmdrasjerte tablettene er utført. Friske frivillige i fastende tilstand fikk administrert filmdrasjerte tabletter med samtidig inntak av enten et måltid med lite fett (fettinnhold < 10 % av kaloriene) eller et fettriikt måltid (fettinnhold > 50 % av kaloriene). Studien indikerte at AUC og C_{maks} ble noe redusert etter måltidet med lite fett (med henholdsvis 11 % og 16 %) og økte etter et fettriikt måltid (med henholdsvis 18 % og 29 %). Økningene i C_{maks} på grunn av endret formulering og på grunn av effekten av et fettriikt måltid kan være additive, og det anbefales derfor at de filmdrasjerte tablettene tas på tom mage eller sammen med et lett måltid.

Distribusjon

Deferasiroks er i stor grad bundet til plasmaproteiner (99 %), nesten utelukkende til serumalbumin, og har et lavt distribusjonsvolum på ca. 14 liter hos voksne.

Biotransformasjon

Deferasiroks metaboliseres hovedsakelig via glukuronidering, med påfølgende biliær ekskresjon. Dekonjugering av glukuronidatene i tarmen, med påfølgende reabsorpsjon (enterohepatisk resirkulasjon), er sannsynlig: i en studie hos friske frivillige medførte administrasjon av cholestyramin etter en enkelt dose deferasiroks en 45 % nedgang i deferasiroks eksponering (AUC).

Deferasiroks glukuronideres hovedsakelig av UGT1A1 og i mindre grad av UGT1A3. Det ser ut til at CYP450-katalysert (oksidativ) metabolisme av deferasiroks er lav hos mennesker (ca. 8 %). Det er ikke observert at hydroksyurea hemmer metabolismen av deferasiroks *in vitro*.

Eliminasjon

Deferasiroks og dets metabolitter utskilles primært i feces (84 % av dosen). Det er minimal renal utskillelse av deferasiroks og dets metabolitter (8 % av dosen). Gjennomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) er i området 8 til 16 timer. Transportørene MRP2 og MXR (BCRP) er involvert i ekskresjon av deferasiroks via galle.

Linearitet/ikke-linearitet

C_{max} og AUC_{0-24h} for deferasiroks øker tilnærmet lineært med dosen under "steady state". Ved gjentatt dosering økte eksponeringen med en akkumulasjonsfaktor på 1,3 til 2,3.

Karakteristika hos pasientgrupper

Barn

Total eksponering av deferasiroks hos ungdom (12 til ≤ 17 år) og barn (2 til < 12 år) etter enkeltdose og gjentatt dosering var lavere enn hos voksne. Hos barn yngre enn 6 år var eksponeringen omtrent 50 % lavere enn hos voksne. Dette er ikke forventet å ha noen klinisk betydning da dosene tilpasses individuelt etter respons.

Kjønn

Kvinner har en moderat lavere tilsynelatende clearance av deferasiroks (17,5 % lavere) sammenlignet med menn. Dette er ikke forventet å ha noen klinisk betydning da dosene tilpasses individuelt etter respons.

Eldre

Farmakokinetikken til deferasiroks er ikke undersøkt hos eldre pasienter (eldre enn 65 år).

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Farmakokinetikken til deferasiroks er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Farmakokinetikken til deferasiroks ble ikke påvirket av levertransaminasenivåer opp til 5 ganger øvre grense av normalområdet.

I en klinisk studie som brukte enkeltdoser på 20 mg/kg deferasiroks formulert som dispergerbare tabletter var gjennomsnittlig eksponering økt med 16 % hos personer med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) og med 76 % hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B), sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Gjennomsnittlig C_{max} for deferasiroks hos personer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon var økt med 22 %. Eksponering var økt 2,8 ganger hos én person med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet. De viktigste

funnene var nyretoksisitet og uklare linser (katarakt). Lignende funn ble sett hos nyfødte og hos unge dyr. Nyretoksisiteten antas å hovedsakelig skyldes jerntap hos dyr som ikke på forhånd hadde jernoverskudd.

In vitro tester på gentoksisitet var negative (Ames test, kromosomavvikstest). Deferasiroks forårsaket imidlertid *in vivo* dannelse av mikronuklei i benmargen, men ikke i lever, ved dødelige doser hos rotter uten jernoverskudd. Slike effekter ble ikke sett hos rotter med jernoverskudd. Deferasiroks var ikke karsinogen når det ble gitt til rotter i en 2-årig studie og til transgene p53[±] heterozygote mus i en 6-måneders studie.

Potensialet for reproduksjonstoksisitet ble vurdert i rotter og kaniner. Deferasiroks var ikke teratogen, men forårsaket økt frekvens av skjelettvariasjoner og dødfødsler hos rotter ved høye doser som var svært toksiske for mor-dyr uten jernoverskudd. Deferasiroks forårsaket ikke andre effekter på fertilitet eller reproduksjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon
Magnesiumstearat
Povidon
Poloksamer
Silika, kolloidal vannfri

Drasjelag: opadry blå:

Hypromellose
Titandioksid (E 171)
Makrogol (4000)
Talkum
Indigokarmin aluminiumlake (E 132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC//aluminiumblistere.
PA/AL/PVC// aluminiumblistere.

Pakningsstørrelser:

Pakninger med 30, 90, 100, 300 og multipakninger med 300 (10 pakker med 30) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

90 mg: 20-13268
180 mg: 20-13269
360 mg: 20-13270

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30.04.2021
Dato for siste fornyelse: 16.03.2026

10. OPPDATERINGSDATO

23.07.2025