

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Deferasirox Glenmark 90 mg kalvopäällysteinen tabletti
Deferasirox Glenmark 180 mg kalvopäällysteinen tabletti
Deferasirox Glenmark 360 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Deferasirox Glenmark 90 mg kalvopäällysteinen tabletti
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90 mg deferasiroksia.

Deferasirox Glenmark 180 mg kalvopäällysteinen tabletti
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg deferasiroksia.

Deferasirox Glenmark 360 mg kalvopäällysteinen tabletti
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 360 mg deferasiroksia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Deferasirox Glenmark 90 mg kalvopäällysteinen tabletti
Vaaleansininen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa viistotut reunat, toisella puolella merkintä "L" ja toisella puolella "663". Pituus noin 10 mm ja leveys noin 4 mm.

Deferasirox Glenmark 180 mg kalvopäällysteinen tabletti
Keskisininen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa viistotut reunat, toisella puolella merkintä "L" ja toisella puolella "664". Pituus noin 13 mm ja leveys noin 5 mm.

Deferasirox Glenmark 360 mg kalvopäällysteinen tabletti
Tummansininen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa viistotut reunat, toisella puolella merkintä "L" ja toisella puolella "665". Pituus noin 17 mm ja leveys noin 7 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Deferasirox Glenmark on tarkoitettu käytettäväksi tiheistä verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen (≥ 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa) hoitoon 6-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille, joilla on beeta-talassemia major.

Deferasirox Glenmark on tarkoitettu myös käytettäväksi verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen hoitoon silloin kun deferoksamiinihoito on vasta-aiheinen tai riittämätön seuraavissa potilasryhmissä:

- 2-5 –vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla on beeta-talassemia major ja usein annettavista verensiirroista (≥ 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa) johtuvaa raudan liikavarastoitumista,
- aikuiset ja yli 2-vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla on beeta-talassemia major ja harvoin annettavista verensiirroista (< 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa) johtuvaa raudan liikavarastoitumista,
- aikuiset ja yli 2-vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla on jokin muu anemia.

Deferasirox Glenmark on tarkoitettu käytettäväksi myös kelaatiohoitoa vaativan raudan liikavarastoitumisen hoitoon 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia -oireyhtymä, kun deferoksamiinihoito on vasta-aiheinen tai riittämätön.

4.2 Annostus ja antotapa

Deferasirox Glenmark -hoidon pitää aloittaa ja sitä jatkaa lääkäri, joka on perehtynyt raudan liikavarastoitumisen hoitoon.

Annostus

Verensiirroista johtuva raudan liikavarastoituminen

Hoito on suositeltavaa aloittaa, kun potilas on saanut noin 20 yksikköä (noin 100 ml/kg) punasoluja (PRBC) tai kun todetaan kliinisiä merkkejä kroonisesta raudankertymätilasta (esim. seerumin ferritiini > 1 000 mikrog/l). Annokset (mg/kg) lasketaan ja pyöristetään lähimpään kokonaiseen tablettikokoon.

Raudan kelaatiohoidolla pyritään poistamaan verensiirtojen yhteydessä saatu rautamäärä ja tarvittaessa vähentämään kertynyttä raudan liikavarastoitumista.

Kelaatiohoidon aikana täytyy noudattaa varovaisuutta liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi kaikilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Kalvopäällysteisillä deferasiroksitableteilla on suurempi hyötyosuus kuin dispergoituvilla deferasiroksitableteilla (ks. kohta 5.2). Jos vaihdetaan dispergoituvista tableteista kalvopäällysteisiin tabletteihin, kalvopäällysteisillä tableteilla annoksen pitää olla 30 % pienempi kuin dispergoituvilla tableteilla, pyöristettynä lähimpään määrään kokonaisia tabletteja.

Eri lääkemuotojen toisiaan vastaavat annokset on esitetty alla olevassa taulukossa.

Taulukko 1 Suositusannokset verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen hoidossa

	Kalvopäällysteiset tabletit/rakeet	Dispergoituvat tabletit	Verensiirrot	Seerumin ferritiini
Aloitus-annos	14 mg/kg/vrk	20 mg/kg/vrk	20 PRBC -yksikön (noin 100 ml/kg) jälkeen	tai >1 000 µg/l
Vaihtoehtoiset aloitus-annokset	21 mg/kg/vrk	30 mg/kg/ vrk	PRBC >14 ml/kg/kk (aikuisella noin >4 yksikköä/kk)	
	7 mg/kg/vrk	10 mg/kg/vrk	PRBC <7 ml/kg/kk (aikuisella noin <2 yksikköä/kk)	
Potilaat, joiden tila pysyy hallinnassa deferoksamiinilla	Kolmasosa deferoksamiini-annoksesta	Puolet deferoksamiini-annoksesta		
Seuranta				Kuukausittain
Tavoite-pitoisuus				500-1 000 µg/l
	Suurentaminen			>2 500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/vrk Enintään 28	5-10 mg/kg/vrk Enintään 40		

	mg/kg/vrk	mg/kg/vrk		
	Vähentäminen			
	3,5 - 7 mg/kg/vrk Potilaat, joiden annos on >21 mg/kg/vrk	5-10 mg/kg/vrk Potilaat, joiden annos on >30 mg/kg/vrk		
	- Kun tavoite on saavutettu			500-1 000 µg/l
Enimmäis-annos	28 mg/kg/vrk	40 mg/kg/vrk		
Hoidon keskeyttämistä harkittava				<500 µg/l

Aloitusannos

Kalvopäällysteisten Deferasirox Glenmark tablettien suositeltu aloitusannos on 14 mg/kg/vrk.

Aloitusannosta 21 mg/kg/vrk voidaan harkita potilaille, joiden elimistön suurentuneita rautavarastoja on pienennettävä ja jotka saavat myös yli 14 ml/kg punasoluja kuukaudessa (aikuiset noin > 4 yksikköä kuukaudessa).

Aloitusannosta 7 mg/kg/vrk voidaan harkita potilaille, joiden elimistön rautavarastoja ei tarvitse pienentää ja jotka myös saavat alle 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa (aikuiset noin < 2 yksikköä kuukaudessa). Potilaan vastetta on seurattava ja annoksen suurentamista on harkittava, jos riittävää tehoa ei saavuteta (ks. kohta 5.1).

Potilaille, joiden tila on hyvin hallinnassa deferoksamiinihoidolla, voidaan harkita kalvopäällysteisten Deferasirox Glenmark tablettien aloitusannosta, jonka suuruus on numeerisesti kolmasosa deferoksamiiniannoksesta (esim. potilas, joka saa 40 mg/kg/vrk deferoksamiinia 5 päivänä viikossa (tai vastaavan määrän), voidaan siirtää saamaan aloitusannoksena 14 mg/kg/vrk Deferasirox Glenmark kalvopäällysteisiä tabletteja. Jos vuorokausiannos on tällöin alle 14 mg/painokilo, potilaan vastetta on seurattava ja annoksen suurentamista on harkittava, jos riittävää tehoa ei saavuteta (ks. kohta 5.1).

Annoksen muuttaminen

Seerumin ferritiinin seuraamista kerran kuukaudessa suositellaan, ja deferasiroksin annosta pitää tarvittaessa muuttaa 3-6 kuukauden välein seerumin ferritiinipitoisuuksien muutosten perusteella. Annosta voidaan muuttaa 3,5-7 mg/kg kerrallaan, sovittaen muutokset potilaan vasteeseen ja hoitotavoitteisiin (elimistön rautavarastojen ylläpito tai pienentäminen). Jos potilaan tila ei ole riittävästi hallinnassa annoksilla 21 mg/kg (esim. seerumin ferritiinipitoisuus on jatkuvasti yli 2 500 mikrog/l eikä sen alenemisestä ole ajan mittaan viitteitä), voidaan harkita enintään 28 mg/kg annoksia. Dispergoituvilla deferasiroksitableteilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista on toistaiseksi vähän saatua tietoa pitkän aikavälin tehosta ja turvallisuudesta yli 30 mg/kg annoksilla (264 potilaan tilaa on seurattu keskimäärin 1 vuoden ajan annoksen suurentamisen jälkeen). Jos hemosideroosi on huonosti hallinnassa käytettäessä enintään 21 mg/kg annoksia, tilaa ei välttämättä saada tyydyttävästi hallintaan suurentamalla annosta edelleen (enintään annokseen 28 mg/kg), ja saattaa olla syytä harkita muita hoitovaihtoehtoja. Jos tilaa ei saada tyydyttävästi hallintaan annoksilla yli 21 mg/kg, hoitoa tällaisilla annoksilla ei saa jatkaa, vaan on harkittava mahdollisuuksien mukaan muita hoitovaihtoehtoja. Yli 28 mg/kg annoksia ei suositella, sillä tätä suuremmista annoksista on vain rajallisesti kokemusta (ks. kohta 5.1).

Potilailla, joita on hoidettu yli 21 mg/kg annoksilla, on harkittava annoksen pienentämistä 3,5-7 mg/kg kerrallaan sen jälkeen, kun potilaan tila on saatu hallintaan (esim. seerumin ferritiinipitoisuus on jatkuvasti alle 2 500 mikrog/l ja pienenee ajan mittaan). Jos potilaan seerumin ferritiinipitoisuus on saatu tavoitepitoisuuteen (tavallisesti 500-1 000 mikrog/l), annoksen pienentämistä 3,5-7 mg/kg kerrallaan on harkittava, jotta ferritiinipitoisuus pysyy tavoitteeksi asetetulla alueella ja liiallisen kelaation riski voidaan minimoida. Jos seerumin ferritiinipitoisuus laskee toistuvasti alle tason 500 mikrog/l, on harkittava hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.4).

Verensierroista riippumaton talassemia -oireyhtymät

Kelaatiohoito pitää aloittaa vain, kun on näyttöä raudan liikavarastoitumisesta (maksan rautapitoisuus [LIC] ≥ 5 mg Fe kuivapainogrammaa [dw] kohti tai seerumin ferritiini jatkuvasti > 800 mikrog/l). LIC on suositeltavin testi raudan liikavarastoitumisen toteamiseen ja sitä pitää käyttää aina kun mahdollista. Kelaatiohoidon aikana täytyy noudattaa varovaisuutta liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi kaikilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Kalvopäällysteisillä deferasioksitableteilla on suurempi hyötyosuus kuin dispergoituilla deferasioksitableteilla (ks. kohta 5.2). Jos vaihdetaan dispergoituvista tableteista kalvopäällysteisiin tabletteihin, kalvopäällysteisillä tableteilla annoksen pitää olla 30 % pienempi kuin dispergoituvilla tableteilla, pyöristettynä lähimpään määrään kokonaisia tabletteja.

Eri lääkemuotojen toisiaan vastaavat annokset on esitetty alla olevassa taulukossa.

Taulukko 2 Suositusannokset verensiirroista riippumattoman talassemia-oireyhtymien hoidossa

	Kalvopäällysteiset tabletit/rakeet	Dispergoituvat tabletit	Maksan rautapitoisuus (LIC)*	Seerumin ferritiini
Aloitusannos	7 mg/kg/vrk	10 mg/kg/vrk	≥ 5 mg Fe/g dw tai	> 800 $\mu\text{g/l}$
Seuranta				Kuukausittain
Annoksen muuttaminen	Suurentaminen		≥ 7 mg Fe/g dw tai	$> 2\ 000$ $\mu\text{g/l}$
(3-6 kuukauden välein)	3,5 - 7 mg/kg/vrk	5-10 mg/kg/vrk		
	Pienentäminen		< 7 mg Fe/g dw tai	$\leq 2\ 000$ $\mu\text{g/l}$
	3,5 - 7 mg/kg/vrk	5-10 mg/kg/vrk		
Enimmäisannos	14 mg/kg/vrk	20 mg/kg/vrk		
	7 mg/kg/vrk	10 mg/kg/vrk		
	Aikuiset		Ei arvioitu	ja $\leq 2\ 000$ $\mu\text{g/l}$
	Pediatriset potilaat			
Hoidon keskeytys			< 3 mg Fe/g dw tai	< 300 $\mu\text{g/l}$
Hoidon uusiminen				Ei suositella

*LIC on suositeltu menetelmä raudan liikavarastoitumisen toteamiseen.

Aloitusannos

Deferasirox Glenmark kalvopäällysteisten tablettien suositeltu aloitusannos on 7 mg/kg/vrk potilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia.

Annoksen muuttaminen

Seerumin ferritiinipitoisuuden seuraamista kerran kuukaudessa suositellaan potilaan hoitovasteen arvioimiseksi ja liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi (ks. kohta 4.4). Annoksen suurentamista 3,5-7 mg/kg kerrallaan pitää harkita 3-6 kuukauden välein, jos potilas sietää hoitoa hyvin ja maksan rautapitoisuus on ≥ 7 mg Fe kuivapainogrammaa kohti, tai seerumin ferritiini on pysyvästi $> 2\ 000$ mikrog/l, eikä osoita laskevaa trendiä. Yli 14 mg/kg annoksia ei suositella, koska tätä suuremmista annoksista ei ole kokemusta verensiirroista riippumattomia talassemia -oireyhtymiä sairastavilla potilailla.

Potilailla, joiden maksan rautapitoisuutta ei ole mitattu ja seerumin ferritiini on $\leq 2\ 000$ mikrog/l, annos ei saa olla yli 7 mg/kg.

Potilaille, joiden annos on suurennettu > 7 mg/kg, suositellaan annoksen pienentämistä tasolle 7 mg/kg tai alle, kun maksan rautapitoisuus on < 7 mg Fe kuivapainogrammaa kohti tai seerumin ferritiini on $\leq 2\ 000$ mikrog/l.

Hoidon lopettaminen

Kun hyväksyttävä elimistön rautataso (maksan rautapitoisuus < 3 mg Fe kuivapainogrammaa kohti tai seerumin ferritiini < 300 mikrog/l) on saavutettu, hoito pitää lopettaa. Saatavilla ei ole tietoja uusintahoidosta niillä potilailla, joiden elimistöön kertyy uudelleen rautaa hyväksyttävän rautatason

saavuttamisen jälkeen. Tämän vuoksi uusintahoittoa ei voida suositella.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (≥65 vuotta)

Iäkkäiden potilaiden suositusannokset ovat samat kuin edellä. Kliinisissä tutkimuksissa iäkkäillä potilailla esiintyi enemmän haittavaikutuksia kuin nuoremmilla potilailla (erityisesti ripulia), joten heillä on seurattava tarkoin annosmuutosta mahdollisesti edellyttävien haittavaikutusten ilmaantumista.

Pediatriiset potilaat

Verensiirroista johtuva raudan liikavarastoituminen:

2-17-vuotiaiden verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista sairastavien lapsipotilaiden suositusannokset ovat samat kuin aikuisten (ks. kohta 4.2). Seerumin ferritiinipitoisuuden seuranta kerran kuukaudessa suositellaan potilaan hoitovasteen arvioimiseksi ja liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi (ks. kohta 4.4). Lapsipotilaiden painon muuttuminen ajan myötä täytyy ottaa huomioon annosta laskettaessa.

2-5-vuotiailla lapsilla, joilla on verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista, altistus on pienempi kuin aikuisilla (ks. kohta 5.2). Tässä ikäryhmässä saatetaan siis tarvita suurempia annoksia kuin aikuisilla. Aloitusannoksen pitää kuitenkin olla sama kuin aikuisilla, minkä jälkeen annos sovitetaan yksilöllisesti.

Verensiirroista riippumaton talassemia -oireyhtymät:

Verensiirroista riippumaton talassemia -oireyhtymiä sairastavien lapsipotilaiden annos ei saa olla yli 7 mg/kg. Näillä potilailla maksan rautapitoisuuden ja seerumin ferritiinin tavallista tarkempi seuranta on välttämätöntä liiallisen kelaation välttämiseksi (ks. kohta 4.4). Kuukausittaisen seerumin ferritiinin seurannan lisäksi maksan rautapitoisuus pitää mitata kolmen kuukauden välein, kun seerumin ferritiini on ≤ 800 mikrog/l.

0-23 kuukauden ikäiset lapset:

Deferasiroksin turvallisuutta ja tehoa 0-23 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Deferasiroksia ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, ja sen käyttö on vasta-aiheista, jos potilaan arvioitu seerumin kreatiniinin puhdistuma on < 60 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Deferasirox Glenmarkia ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh –luokka C). Keskipaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh –luokka B) sairastavien potilaiden annoksen pitää olla huomattavasti tavallista pienempi, ja sitä voi asteittain nostaa 50 %:iin tavallisesta annoksesta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2), ja Deferasirox Glenmarkia tulee antaa varoen näille potilaille. Kaikkien potilaiden maksan toimintaa pitää seurata ennen hoitoa, kahden viikon välein ensimmäisen kuukauden aikana ja siitä lähtien kuukausittain (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta.

Kalvopäällysteiset tabletit niellään kokonaisina pienen vesimäärän kera. Jos potilas ei kykene nielemään tabletteja kokonaisina, kalvopäällysteiset tabletit voi murskata ja antaa koko annoksen siroteltuna pehmeän ruoan, esim. jogurtin tai omenasoseen päälle. Annos on otettava välittömästi ja kokonaan ja sitä ei saa säästää tulevia antokertoja varten.

Kalvopäällysteiset tabletit otetaan kerran päivässä, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Tabletit voi ottaa joko tyhjiin mahaan tai kevyen aterian yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Muiden raudan kelaatiohoitojen käyttö, koska tällaisten yhdistelmien turvallisuutta ei ole vahvistettu (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla arvioitu seerumin kreatiniini puhdistuma on alle < 60 ml/min.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Munuaistoiminta

Deferasiroksia on tutkittu vain potilailla, joiden seerumin kreatiniini on lähtötilanteessa iän mukaisella lähtöalueella.

Kliinisissä tutkimuksissa seerumin kreatiniini kohosi >33 % kahdessa peräkkäisessä mittauksessa, joskus yli normaalialueen, noin 36 %:lla potilaista. Tämä oli annoksesta riippuvaa. Noin kahdella kolmanneksella potilaista, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus kohosi, pitoisuus laski uudelleen alle 33 % lähtötasoa korkeamman tason ilman annoksen muuttamista. Viimeisellä kolmanneksella seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu ei aina vastannut annoksen pienentämiseen tai annon keskeyttämiseen. Joissakin tapauksissa annoksen pienentämisen jälkeen nähtiin vain seerumin kreatiniinipitoisuuden vakiintuminen. Deferasiroksin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu akuutteja munuaisten vajaatoimintatapauksia (ks. kohta 4.8). Markkinoille tulon jälkeen joissakin tapauksissa munuaistoiminnan huononeminen on johtanut tilapäistä tai jatkuvaa dialyysia vaativaan munuaisten vajaatoimintaan.

Seerumin kreatiniinin kohoamisen syytä ei ole vielä selvitetty. Sen vuoksi pitää kiinnittää erityistä huomiota seerumin kreatiniinin seurantaan potilailla, jotka saavat samanaikaisesti munuaisten toimintaa heikentäviä lääkevalmisteita ja potilailla, jotka saavat suuria deferasiroksiannoksia ja/tai harvakseltaan verensiirtoja (< 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa tai < 2 yksikköä kuukaudessa aikuiselle). Vaikka munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten ei havaittu lisääntyneen, kun dispergoituvien deferasiroksitablettien annos suurennettiin kliinisissä tutkimuksissa yli 30 mg/kg annoksiin, munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten riskin suurenemista ei voida sulkea pois käytettäessä kalvopäällysteisiä tabletteja yli 21 mg/kg annoksina.

Seerumin kreatiniinin määrittäminen suositellaan tehtäväksi kahdesti ennen hoidon aloittamista. **Seerumin kreatiniinia, kreatiniinipuhdistumaa** (arvioituna Cockcroft–Gaultin tai MDRD-kaavan avulla aikuisilla ja Schwartzin kaavan avulla lapsilla) ja/tai plasman kystatiini C-pitoisuuksia **pitää seurata ennen hoidon aloittamista, viikoittain ensimmäisen kuukauden aikana Deferasirox Glenmark -hoidon aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen (mukaan lukien lääke muodon vaihtaminen) ja sen jälkeen kerran kuukaudessa.**

Komplikaatioiden riski voi olla tavallista suurempi, jos potilaalla on entuudestaan munuaissairauksia tai hän saa munuaistoimintaa heikentäviä lääkkeitä. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava, jos potilaalle kehittyy ripulia tai oksentelua.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tapauksia, joissa deferasiroksihoitoon yhteydessä on ilmennyt metabolista asidoosia. Suurimmassa osassa näistä tapauksista potilaalla oli munuaisten vajaatoiminta, munuaistubulusten sairaus (Fanconin oireyhtymä), ripuli tai jokin tila, jossa happo-emästasapainon häiriö on tunnettu komplikaatio. Happo-emästasapainoa on seurattava näissä potilasryhmissä kliinisen tilanteen vaatimalla tavalla. Deferasirox Glenmark -hoidon keskeyttämistä on harkittava potilailla, joille kehittyy metabolinen asidoosi.

Markkinoille tulon jälkeen deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla, enimmäkseen lapsilla, on ilmoitettu vaikeaa munuaistubulopatiaa (kuten Fanconin oireyhtymää) ja munuaisten vajaatoimintaa, joihin on liittynyt tajunnan muutoksia hyperammonemiaan liittyvän enkefalopatian yhteydessä. On suositeltavaa ottaa huomioon hyperammonemiaan liittyvä enkefalopatia ja mitata ammoniakkipitoisuudet, jos potilaalle kehittyy selittämättömiä psyykkisen

tilan muutoksia deferasiroksihoidon aikana.

Taulukko 3 Annoksen sovittaminen ja hoidon keskeytys munuaistoiminnan muutosten vuoksi

	Seerumin kreatiniini		Kreatiniinipuhdistuma
Ennen hoidon aloitusta	Kahdesti (2 x)	ja	Kerran (1 x)
Hoito vasta-aiheinen			< 60 ml/min
Seuranta - Ensimmäinen kuukausi hoidon aloittamisesta tai annoksen muuttamisesta (mukaan lukien lääkemuodon vaihtaminen) - Sen jälkeen	Viikoittain Kuukausittain	ja ja	Viikoittain Kuukausittain
Vuorokausiannosta on pienennettävä 7 mg/kg/vrk (kalvopäällysteiset tabletit), <i>jos seuraavat munuaisparametrit todetaan kahden peräkkäisen käynnin yhteydessä, eikä arvojen taustalla ole muita syitä</i>			
Aikuiset potilaat	> 33 % korkeampi kuin ennen hoidon aloittamista	ja	Laskee < LLN-arvon* (< 90 ml/min)
Pediatriiset potilaat	todettu keskiarvo > iän mukainen ULN **	ja/tai	Laskee < LLN-arvon* (< 90 ml/min)
Annoksen pienentämisen jälkeen hoito on keskeytettävä, jos			
Aikuiset ja pediatriiset potilaat	Pysyy > 33 % korkeampana kuin ennen hoidon aloittamista todetun keskiarvon	ja/tai	Laskee < LLN-arvon* (< 90 ml/min)
*LLN: viitealueen alaraja **ULN: viitealueen yläraja			

Hoito voidaan aloittaa uudestaan riippuen potilaan yksilöllisestä kliinisestä tilanteesta.

Annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä voidaan harkita myös, jos todetaan muutoksia munuaistubulusten toimintaa kuvaavien merkkiaineiden pitoisuuksissa ja/tai jos se on kliinisesti perusteltua:

- Proteinuria (tarkistettava ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen kuukausittain)
- Glukosuria ei-diabeetikoilla ja alhainen seerumin kalium-, fosfaatti-, magnesium- tai uraattitaso, fosfaatin ja aminohappojen erittyminen virtsaan (seuranta tarpeen mukaan).

Munuaisten tubulopatiaa on raportoitu pääasiassa beetatalassemiaa sairastavilla deferasiroksihoitoa saaneilla lapsilla ja nuorilla.

Potilaat on ohjattava nefrologin vastaanotolle, ja tarkempien lisätutkimusten (kuten munuaisbiopsian) suorittamista voidaan harkita, jos potilaalla annoksen pienentämisestä tai hoidon keskeyttämisestä huolimatta:

- Seerumin kreatiniini pysyy merkittävästi koholla ja

- Joku muu munuisten toimintaa osoittava seikka on jatkuvasti epänormaali (esim. proteinuria, Fanconin oireyhtymä).

Maksan toiminta

Deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla on havaittu maksa-arvojen nousua. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu maksan vajaatoimintaa, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Vaikeita tapauksia, joihin liittyy tajunnan muutoksia hyperammonemiaan liittyvän enkefalopatian yhteydessä, saattaa esiintyä deferasiroksihoitoa saavilla potilailla, etenkin lapsilla. On suositeltavaa ottaa huomioon hyperammonemiaan liittyvä enkefalopatia ja mitata ammoniakkipitoisuudet, jos potilaalle kehittyy selittämättömiä psyykkisen tilan muutoksia Deferasirox Glenmark -hoidon aikana. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava, jos potilaalla ilmenee volyymivajetta aiheuttavia tapahtumia (kuten ripulia tai oksentelua) ja tämä koskee etenkin lapsia, joiden tila on akuutti. Useimmissa maksan vajaatoimintatapauksissa näillä potilailla oli huomattavia samanaikaisia sairauksia, krooniset maksasairaudet (mukaan lukien kirroosi ja C-hepatiitti) sekä monielinvaurio mukaan lukien. Deferasiroksin mahdollista osuutta tilanteeseen tai sen pahenemiseen ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.8).

On suositeltavaa, että seerumin transaminaasi-, bilirubiini- ja alkaliset fosfataasi-arvot tarkistetaan ennen hoidon aloittamista, 2 viikon välein ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja kerran kuukaudessa tämän jälkeen. Jos seerumin transaminaasipitoisuudet kohoavat jatkuvasti ja progressiivisesti eikä tälle löydy muuta syytä, Deferasirox Glenmark -hoito tulee keskeyttää. Kun maksan toimintakokeissa havaittujen poikkeavuuksien syy on selvitetty tai arvot ovat palautuneet normaaleiksi, voidaan harkita hoidon varovaista aloittamista uudelleen pienemmillä annoksilla, minkä jälkeen annosta suurennetaan vähitellen.

Deferasirox Glenmarkia ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh – luokka C) (ks. kohta 5.2).

Taulukko 4 Turvallisuusseurantasuosistusten yhteenveto

Tutkimus	Tiheys
Seerumin kreatiniini	Kahdesti ennen hoitoa. Viikoittain ensimmäisen kuukauden aikana hoidon aloittamisen tai annosmuutoksen (mukaan lukien lääkemuodon vaihtaminen) jälkeen. Sen jälkeen kerran kuukaudessa.
Kreatiniinipuhdistuma ja/tai plasman kystatiini C	Ennen hoitoa. Viikoittain ensimmäisen kuukauden aikana hoidon aloittamisen tai annosmuutoksen (mukaan lukien lääkemuodon vaihtaminen) jälkeen. Sen jälkeen kerran kuukaudessa.
Proteinuria	Ennen hoitoa. Sen jälkeen kerran kuukaudessa.
Munuaistubulustoiminnan muut merkkiaineet (kuten glukosuria diabetesta sairastamattomilla ja matalat seerumin kalium-, fosfaatti-, magnesium- tai uraattitasot, fosfaturia, aminoasiduria)	Tarvittaessa.
Seerumin transaminaasit, bilirubiini, alkalinen fosfataasi	Ennen hoitoa. Joka toinen viikko ensimmäisen hoitokuukauden ajan. Sen jälkeen kerran kuukaudessa.
Kuulo- ja silmätutkimukset	Ennen hoitoa. Sen jälkeen vuosittain.

Paino, pituus ja sukupuolinen kehitys	Ennen hoitoa. Lapsipotilaiden kohdalla vuosittain.
---------------------------------------	---

Deferasiroksihoidon hyöty voi olla rajallinen ja riskejä pienempi potilailla, joiden elinajanodote on lyhyt (esim. korkean riskin myelodysplastiset syndroomat), erityisesti kun liitännäissairaudet voivat lisätä haittavaikutusten riskiä. Tämän vuoksi deferasiroksihoitoa ei suositella näille potilaille.

Iäkkäiden potilaiden hoidossa on oltava varovainen, koska heillä haittavaikutusten (erityisesti ripulin) ilmaantuvuus on suurempi.

Tiedot verensiirroista riippumatonta talassemiaa sairastavista lapsipotilaista ovat hyvin rajalliset (ks. kohta 5.1). Tästä johtuen deferasiroksihoitoa tulee seurata tarkoin haittavaikutusten havaitsemiseksi ja rautakuorman seuraamiseksi lapsipotilailla. Lisäksi ennen Deferasirox Glenmark -hoidon aloittamista lapsilla, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia ja joiden rautakuorma on erityisen suuri, lääkärin tulee ottaa huomioon, että pitkäaikaisen altistuksen seurauksia näillä potilailla ei tällä hetkellä tunneta.

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Deferasiroksia saaneilla potilailla, myös lapsilla ja nuorilla, on ilmoitettu ylempään ruoansulatuskanavan haavaumia ja verenvuotoja. Joillakin potilailla on havaittu useita haavaumia (ks. kohta 4.8). Haavaumiin liittyneitä ruoansulatuskanavan perforaatioita on ilmoitettu. Lisäksi etenkin iäkkäillä potilailla, joilla on ollut pahanlaatuinen verisairaus ja/tai alhainen trombosyyttimäärä, on ilmoitettu kuolemaan johtaneita ruoansulatuskanavan verenvuotoja. Lääkäreiden ja potilaiden pitää olla varuillaan ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuodon löydösten ja oireiden varalta deferasiroksihoidon aikana. Jos ilmenee ruoansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, deferasiroksihoito täytyy keskeyttää ja lisäarviointi ja hoito täytyy aloittaa nopeasti. Varovaisuutta täytyy noudattaa potilailla, jotka käyttävät deferasiroksia samanaikaisesti valmisteen kanssa, joiden tiedetään mahdollisesti aiheuttavan haavaumia, kuten tulehduskipulääkkeet, kortikosteroidit, tai suun kautta otettavat bisfosfonaatit, antikoagulanttihoitoa saavilla potilailla sekä potilailla, joiden trombosyyttimäärä on alle $50\ 000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (ks. kohta 4.5).

Iho-oireet

Deferasiroksihoidon aikana voi esiintyä ihottumaa. Ihottumat häviävät useimmiten itsestään. Jos hoidon keskeyttäminen on tarpeen, hoito voidaan aloittaa ihottuman hävittyä uudelleen pienemmällä annoksella, jota vähitellen suurennetaan. Vaikeissa tapauksissa potilaalle voidaan antaa hoidon uudelleen aloittamisen yhteydessä lyhyen aikaa steroideja suun kautta. Vaikeita, jopa henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia ihohaittoja, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja lääkereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS), on ilmoitettu. Jos jotakin vaikeaa ihohaittaa epäillään, deferasiroksihoito on lopetettava heti eikä sitä saa aloittaa uudelleen. Lääkettä määrättäessä potilaille on kerrottava vaikeiden ihohaittojen oireista ja löydöksistä, ja heitä on seurattava tarkoin.

Yliherkkyysoireet

Deferasiroksihoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu vakavia yliherkkyysoireita (kuten anafylaksiaa ja angioedeemaa), ja reaktio on valtaosassa tapauksista alkanut ensimmäisen hoitokuukauden aikana (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy vaikea yliherkkyysoire, deferasiroksihoito täytyy lopettaa ja aloittaa asianmukaiset lääketieteelliset hoitotoimet. Anafylaktisen sokin riskin vuoksi deferasiroksihoitoa ei saa aloittaa uudestaan potilaille, joille on kehittynyt yliherkkyysoire (ks. kohta 4.3).

Näkö ja kuulo

Kuulohäiriöitä (kuulon heikkenemistä) ja näköhäiriöitä (mykiön samentumat) on ilmoitettu (ks. kohta 4.8). Potilaan kuulon ja näön tutkimusta (myös silmänpohjatutkimus) suositellaan ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin (12 kuukauden välein). Jos häiriöitä havaitaan hoidon aikana, voidaan harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä.

Veren häiriöt

Deferasiroksihoitoa saavilla potilailla on markkinoille tulon jälkeen raportoitu leukopenia-, trombosytopenia- tai pansytopenia-tapauksia (tai näiden sytopenioiden pahenemista) ja anemian pahenemista. Useimmilla potilailla oli aikaisempia hematologisia sairauksia, jotka usein liittyvät luuytimen vajaatoimintaan. Myötävaikuttavaa tai pahentavaa vaikutusta ei kuitenkaan voida sulkea pois. Hoidon keskeyttämistä pitää harkita, jos potilaalle kehitty selittämätön sytopenia.

Muuta huomioitavaa

Seerumin ferritiinipitoisuuden seuranta kerran kuukaudessa suositellaan potilaan hoitovasteen arvioimiseksi ja liiallisen kelaation välttämiseksi (ks. kohta 4.2). Annoksen pienentäminen tai munuais- ja maksatoiminnan sekä seerumin ferritiinipitoisuuksien tarkempi seuranta on suositeltavaa, kun hoidossa käytetään suuria annoksia ja kun seerumin ferritiinipitoisuudet ovat lähes tavoitealueella. Jos seerumin ferritiinipitoisuus laskee toistuvasti alle arvon 500 mikrog/l (verensiirroista johtuvassa raudan liikavarastoitumisessa) tai alle 300 mikrog/l (verensiirroista riippumattomassa talassemiaassa), on harkittava hoidon keskeyttämistä.

Seerumin kreatiniinipitoisuus, seerumin ferritiinipitoisuus ja seerumin transaminaasiarvot pitää kirjata ja arvioida säännöllisin väliajoin muutossuuntauksien havaitsemiseksi.

Enintään viiden vuoden ajan annettu deferasiroksihoito ei vaikuttanut lapsipotilaiden kasvuun eikä sukupuoliseen kehitykseen kahdessa kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 4.8). Hoidettaessa lapsipotilaita, joilla on verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista, täytyy kuitenkin seurata yleisluontoisena varotoimenä potilaiden painoa, pituutta ja sukupuolista kehitystä ennen hoidon aloittamista sekä säännöllisin väliajoin (12 kuukauden välein).

Vaikean raudan liikavarastoitumisen tiedetään voivan aiheuttaa sydämen toimintahäiriöitä. Pitkäaikaisen Deferasirox Glenmark -hoidon aikana sydämen toimintaa pitää seurata potilailla, joilla on vaikea raudan liikavarastoituminen.

Tärkeää tietoa apuaineista

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli se on käytännössä ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Deferasiroksihoidon ja muiden raudan kelaatiohoitojen yhteiskäytön turvallisuutta ei ole osoitettu. Siksi sitä ei saa yhdistää muihin raudan kelaatiohoitoihin (ks. kohta 4.3).

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Deferasiroksin kalvopäällysteisten tablettien C_{max} suureni (29 %), kun valmiste otetaan runsasrasvaisen aterian yhteydessä. Deferasirox Glenmark kalvopäällysteiset tabletit pitää ottaa joko tyhjän mahaan tai kevyen aterian yhteydessä, mieluiten samaan aikaan joka päivä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Aineet, jotka voivat vähentää altistusta Deferasirox Glenmark -valmisteele

Deferasiroksin metabolia on riippuvainen UGT-entsyymeistä. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksissa deferasiroksin (30 mg/kg kerta-annos, dispergoituvat tabletit) ja voimakkaasti UGT-entsyymejä indusoivan lääkeaineen, rifampisiinin (toistuvasti 600 mg/päivässä), samanaikainen anto johti deferasiroksin altistuksen vähenemiseen 44 % (90 % luottamusväli: 37 % - 51 %). Siksi samanaikainen käyttö UGT-entsyymejä voimakkaasti indusoiden lääkeaineiden kanssa (esim. rifampisiini, karbamatsipiini, fenytoiini, fenobarbitaali tai ritonaviiri) voi johtaa deferasiroksin tehon vähenemiseen. Potilaiden seerumin ferritiinipitoisuutta täytyy seurata yhteiskäytön aikana ja sen jälkeen, ja muuttaa tarvittaessa deferasiroksin annosta.

Kolestyramiini pienensi deferasiroksialtistusta merkittävästi mekanistisessa tutkimuksessa, jossa selvitettiin enterohepaattisen kierron määrää (ks. kohta 5.2).

Yhteisvaikutukset midatsolaamin ja muiden CYP3A4:n kautta metaboloituvien aineiden kanssa

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa deferasiroksien dispergoituvina tabletteina ja midatsolaamin (CYP3A4 koesubstraatti) samanaikainen antaminen johti midatsolaamin altistuksen vähenemiseen 17 % (90 % luottamusväli: 8 % - 26 %). Kliinisessä tilanteessa tämä vaikutus saattaa korostua. Siksi mahdollisen tehon vähenemisen takia pitää noudattaa varovaisuutta, kun deferasiroksia annetaan samanaikaisesti CYP3A4:n kautta metaboloituvien aineiden (esim. siklosporiini, simvastatiini, hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, bepridiili, ergotamiini) kanssa.

Yhteisvaikutukset repaglinidin ja muiden CYP2C8:n kautta metaboloituvien aineiden kanssa

Tutkimuksessa, jossa annettiin terveille vapaaehtoisille kohtalaisesti CYP2C8:aa estävää deferasiroksia (30 mg/kg päivittäin, dispergoituvina tabletteina) samanaikaisesti CYP2C8-substraatti repaglinidin 0,5 mg kerta-annoksen kanssa, repaglinidin AUC suureni noin 2,3 kertaiseksi (90 % luottamusväli: [2,03-2,63]) ja C_{max} noin 1,6 kertaiseksi (90 % luottamusväli: [1,42-1,84]). Koska interaktio ei ole vahvistettu repaglinidin 0,5 mg:aa suuremmilla annoksilla, yhteiskäyttöä deferasiroksien ja repaglinidin kanssa tulee välttää. Jos yhteiskäyttö vaikuttaa tarpeelliselta, huolellinen kliininen ja verensokeriarvojen seuranta on tarpeen (ks. kohta 4.4). Yhteisvaikutusta deferasiroksien ja muiden CYP2C8-substraattien kuten paklitakselin kesken ei voida sulkea pois.

Yhteisvaikutukset teofylliinin ja muiden CYP1A2:n kautta metaboloituvien aineiden kanssa

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä suoritetussa tutkimuksessa CYP1A2:n estäjä deferasiroksien (toistuvat, 30 mg/kg/vrk suuruiset annokset dispergoituvina tabletteina) ja CYP1A2:n substraattina toimivan teofylliinin (120 mg:n kerta-annos) samanaikainen anto johti teofylliinin AUC:n suurenemiseen 84 %:lla (90 %:n luottamusväli: 73 % - 95 %). Kerta-annoksen C_{max} -arvo ei muuttunut, mutta jatkuvan annostelun yhteydessä teofylliinin C_{max} -arvon oletetaan suurenevan. Tämän vuoksi deferasiroksien ja teofylliinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos deferasiroksia ja teofylliiniä käytetään samanaikaisesti, on harkittava teofylliinipitoisuuksien seuranta ja teofylliiniannoksen pienentämistä. Yhteisvaikutuksia deferasiroksien ja muiden CYP1A2:n substraattien välillä ei voida poissulkea. Aineita, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP1A2:n kautta ja joilla on kapea terapeutinen indeksi (esim. klotsapiini, titsanidiini), koskevat samat suositukset kuin teofylliiniä.

Muuta tietoa

Deferasiroksien ja alumiinia sisältävien antasidien samanaikaista käyttöä koskevia tutkimuksia ei ole tehty. Vaikka deferasiroksilla on pienempi affiniteetti alumiiniin kuin rautaan, ei kuitenkaan suositella deferasiroksitabletteja otettavaksi yhdessä alumiinia sisältävien antasidivalmisteiden kanssa.

Maha-suolikanavan haavaumia mahdollisesti aiheuttavien lääkkeiden, kuten tulehduskipulääkkeiden (myös asetyylisalisyylihappo suurina annoksina), kortikosteroidien tai oraalisten bisfosfonaattien, samanaikainen anto deferasiroksivalmisteiden kanssa voi lisätä ruoansulatuskanavaan kohdistuvaa toksisuutta (ks. kohta 4.4). Deferasiroksivalmisteiden yhteiskäyttö antikoagulanttien kanssa voi myös lisätä ruoansulatuskanavan verenvuotoriskiä. Tiivis kliininen seuranta on välttämätöntä, kun deferasiroksia käytetään yhdessä näiden valmisteiden kanssa.

Deferasiroksien ja busulfaanin samanaikainen anto johti busulfaanialtistuksen (AUC) suurenemiseen, mutta yhteisvaikutuksen mekanismia ei toistaiseksi tunneta. Jos mahdollista, busulfaanin koeannoksen farmakokinetiikka (AUC, puhdistuma) on arvioitava, jotta annosta voidaan muuttaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Deferasiroksien käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta emolle toksisten annosten käytön yhteydessä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Varotoimenä suositellaan, ettei Deferasirox Glenmarkia käytetä raskauden aikana, jos käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Deferasirox Glenmark voi heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.5). Hedelmällisessä iässä olevien naisten suositellaan käyttävän ei-hormonaalista ehkäisyvaihtoehtoa tai lisäehkäisyä Deferasirox Glenmark -hoidon aikana.

Imetys

Eläinkokeissa deferasiroksin todettiin erittyvän maitoon nopeasti ja suuressa määrin. Sen ei havaittu vaikuttavan jälkeläisiin. Ei tiedetä, erittyykö deferasiroksi ihmisen rintamaitoon. Imetystä ei suositella Deferasirox Glenmark -hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ihmisellä ei ole tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallista vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Deferasirox Glenmarkilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaiden, jotka kokevat harvinaisena haittavaikutuksena ilmoitettua huimausta, täytyy noudattaa varovaisuutta ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimpiä pitkäaikaisen hoidon aikana ilmoitettuja haittavaikutuksia dispergoituvilla deferasiroksitableteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla ja lapsipotilailla ovat ruoansulatuskanavan häiriöt (lähinnä pahoinvointi, oksentelu, ripuli tai vatsakipu) ja ihottuma. Ripulia on ilmoitettu yleisemmin 2-5-vuotiailla lapsipotilailla ja vanhuksilla. Reaktiot riippuvat annoksesta ja ovat useimmiten lieviä tai keskivaikeita. Ne ovat yleensä ohimeneviä ja häviävät useimmiten itsestään, vaikka hoitoa jatketaankin.

Kliinisissä tutkimuksissa annoksesta riippuvaista seerumin kreatiinipitoisuuden nousua todettiin noin 36 %:lla potilaista, joskin pitoisuudet pysyivät useimmilla potilailla normaaliarvojen rajoissa. Keskimääräisen kreatiinipuhdistuman laskua on todettu ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä pediatriasilla että aikuisilla beetalassemiapotilailla, joilla on raudan liikavarastoitumista, mutta on näyttöä siitä, ettei puhdistuma enää laske enempää seuraavien hoitovuosien aikana. Maksan transaminaasiarvojen nousua on ilmoitettu. Munuaisten ja maksan toiminta-arvojen suunnitelmallista turvallisuusseurantaa suositellaan. Kuuloon (kuulon heikkeneminen) tai näköön (mykiön samentumat) liittyviä häiriöitä esiintyy melko harvoin, ja suositellaan myös näiden aistien toiminnan vuosittaista tarkastusta (ks. kohta 4.4).

Deferasiroksia käytettäessä on ilmoitettu vaikeita ihohaittoja, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja lääkereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS) (ks. kohta 4.4).

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on luokiteltu alla seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5

Veri ja imukudos

Tuntematon:

Pansytopenia¹, trombositopenia¹, anemian paheneminen¹, neutropenia¹

Immuunijärjestelmä	
Tuntematon:	Yliherkkyysoireet (mm. anafylaktiset reaktiot ja angioedeema) ¹
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Tuntematon:	Metabolinen asidoosi ¹
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinainen:	Ahdistuneisuus, unihäiriöt
Hermosto	
Yleinen:	Päänsärky
Melko harvinainen:	Huimaus
Silmät	
Melko harvinainen:	Kaihi, makulopatia
Harvinainen:	Optikusneuriitti
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen:	Kuurous
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen:	Kipu kurkunpäässä
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	Ripuli, ummetus, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, vatsan turvotus, ruoansulatushäiriöt
Melko harvinainen:	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, mahahaava (joita voi olla useita), pohjukaissuolihaava, mahakatarri
Harvinainen:	Ruokatorvitulehdus
Tuntematon:	Ruoansulatuskanavan perforaatio ¹ , akuutti haimatulehdus ¹
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Transaminaasiarvojen nousu
Melko harvinainen:	Maksatulehdus, sappikivitauti
Tuntematon:	Maksan vajaatoiminta ^{1,2}
Iho ja ihonalainen	
Yleinen:	Ihottuma, kutina
Melko harvinainen:	Pigmenttihäiriöt
Harvinainen:	Lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)
Tuntematon:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ¹ , yliherkkyysoireyhtymä ¹ , urtikaria ¹ , erythema multiforme ¹ , alopecia ¹ , toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ¹
Munuaiset ja virtsatiet	
Hyvin yleinen:	Kohonneet veren kreatiniiniverteet
Yleinen:	Proteinuria
Melko harvinainen:	Munuaistiehyiden toimintahäiriö ² (hankinnainen Fanconin oireyhtymä),
Tuntematon:	Akuutti munuaisten vajaatoiminta ^{1, 2} , tubulointerstitiaalinen nefriitti ¹ , munuaiskivitauti ¹ , munuaistubulusten nekroosi ¹
Yleisoireet ja	
Melko harvinainen:	Kuume, turvotus, väsymys

¹ Valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset. Tiedot on saatu spontaaneista raporteista, joista ei aina voida päätellä luotettavasti haittatapahtuman esiintymistiheyttä tai sen syy-yhteyttä lääkevalmistealtistukseen.

² Vaikeita tapauksia, joihin on liittynyt tajunnan muutoksia hyperammonemiaan liittyvän enkefalopatian yhteydessä, on raportoitu.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sappikiviä ja niihin liittyviä sappihäiriöitä ilmoitettiin noin 2 %:lla potilaista. Maksan kohonneita transaminaasiarvoja ilmoitettiin haittavaikutuksena 2 %:lla potilaista. Hepatiittiin viittaava transaminaasiarvojen kohoaminen yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruisiksi oli melko

harvinaista (0,3 %). Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla raportoitu maksan vajaatoimintaa, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.4). Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tapauksia, joissa on ilmennyt metabolista asidoosia. Suurimmassa osassa näistä tapauksista potilaalla oli munuaisten vajaatoiminta, munuaistubulusten sairaus (Fanconin oireyhtymä) tai ripuli tai jokin tila, jonka tunnettuna komplikaationa esiintyy happo-emästasapainon häiriöitä (ks. kohta 4.4). Vakavia akuutteja haimatulehdustapauksia havaittiin ilman todennettua sappiteiden perussairautta. Kuten muidenkin raudan kelaatiohoitojen yhteydessä, deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla on todettu melko harvinaisena haittavaikutuksena kuulon heikkenemistä korkeataajuisella äänialueella ja mykiön samentumia (kaihin varhaisvaihe) (ks. kohta 4.4).

Kreatiniinipuhdistuma verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen yhteydessä

Retrospektiiviseen meta-analyysiin otettiin kaksi satunnaistettua ja neljä avointa enintään 5 vuoden pituista tutkimusta, joissa oli mukana 2 102 aikuista ja pediatria dispersoituvilla deferasiroksitableteilla hoidettua beetatalassemiapotilasta, joilla oli verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista. Meta-analyysissä todettiin kreatiniinipuhdistuman heikentyneen ensimmäisen hoitovuoden aikana keskimäärin 13,2 % aikuisilla (95 % luottamusväli: -14,4 % - -12,1 %; n = 935) ja 9,9 % pediatriaalla (95 % luottamusväli: -11,1 % - -8,6 %; n = 1 142) potilailla. Kreatiniinipuhdistuman alenemista edelleen ei todettu niillä 250 potilaalla, joita seurattiin aina 5 vuoteen asti.

Kliininen tutkimus potilailla, joilla oli verensiirroista riippumattomia talassemia-oireyhtymiä

Vuoden kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui potilaita, joilla oli verensiirroista riippumattomia talassemia-oireyhtymiä ja raudan liikavarastoitumista, yleisimmät tutkimuslääkkeeseen (annos 10 mg/kg/vrk dispersoituvina tabletteina) liittyvät haittatapahtumat olivat ripuli (9,1 %), ihottuma (9,1 %) ja pahoinvointi (7,3 %). Poikkeavia seerumin kreatiniiniarvoja ilmoitettiin 5,5 %:lla potilaista ja poikkeavaa kreatiniinipuhdistumaa 1,8 %:lla. Maksan transaminaasiarvojen nousua yli kaksinkertaisiksi suhteessa lähtötasoon tai viisinkertaisiksi suhteessa normaaliarvojen ylärajaan ilmoitettiin 1,8 %:lla potilaista.

Pediatriset potilaat

Enintään viiden vuoden ajan annettu deferasiroksihoito ei vaikuttanut lapsipotilaiden kasvuun eikä sukupuoliseen kehitykseen kahdessa kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 4.4).

Ripulia on ilmoitettu useammin 2-5-vuotiailla lapsipotilailla kuin vanhemmilla potilailla.

Renaalista tubulopatiaa on ilmoitettu pääasiassa lapsilla ja nuorilla, jotka ovat saaneet deferasiroksia beetatalassemian hoitoon. Markkinoille tulon jälkeisissä raporteissa suuri osuus metabolisista asidoositapauksista ilmeni lapsilla Fanconin oireyhtymän yhteydessä. Akuuttia pankreatiittia on raportoitu, varsinkin lapsilla ja nuorilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Akuutin yliannostuksen varhaisia merkkejä ovat ruoansulatuskanavan vaikutukset, kuten vatsakipu, ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Maksa- ja munuaishäiriöitä on ilmoitettu, mm. maksaentsyymi- ja kreatiniiniarvojen suurenemista ja arvot korjautuivat hoidon päätyttyä. Virheellisesti annettu 90 mg/kg

kerta-annos johti Fanconin oireyhtymään, joka korjautui hoidon jälkeen.

Deferasiroksille ei ole spesifistä vastalääkettä. Tavanomaiset yliannostuksen hoitotoimenpiteet sekä oireenmukainen hoito saattavat olla aiheellisia lääketieteellisen tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rautaa kelatoivat lääkeaineet, ATC-koodi: V03AC03

Vaikutusmekanismi

Deferasiroksi on suun kautta annettaessa aktiivinen kelatoiva lääkeaine, joka on hyvin selektiivinen raudan suhteen (III). Se on kolmihampainen ligandi, joka sitoo rautaa voimakkaalla affiniteetilla suhteessa 2:1. Deferasiroksi edistää raudan erittymistä elimistöstä pääasiassa ulosteen mukana. Deferasiroksin affiniteetti sinkkiin ja kupariin on vähäinen, eikä se aiheuta näiden metallien pitoisuuksien pitkäaikaista alenemista seerumissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tutkimuksessa, jossa arvioitiin rautatasapainoa ja -aineenvaihduntaa aikuisilla talassemiapotilailla, joilla oli raudan liikavarastoitumista, 10 mg/kg/vrk annos deferasiroksia (dispergoituvina tabletteina) aiheutti keskimäärin 0,119 mg Fe nettoerityksen painokiloa kohti vuorokaudessa. Annoksella 20 mg/kg/vrk (dispergoituvina tabletteina) raudan keskimääräinen nettoeritys vuorokaudessa oli 0,329 mg/kg ja annoksella 40 mg/kg/vrk (dispergoituvina tabletteina) 0,445 mg/kg.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinistä tehoa koskevat tutkimukset on suoritettu deferasiroksia sisältävillä dispergoituvilla tableteilla.

Deferasiroksia on tutkittu 411 aikuisella (ikä ≥ 16 vuotta) ja 292 lapsipotilaalla (ikä 2 – < 16 vuotta), joilla oli verensiirroista johtuva krooninen raudan liikavarastoituminen. Lapsipotilaista 52 oli 2-5-vuotiaita. Verensiirtoja vaativina perussairauksina olivat beetatalassemia, sirppisoluanemia ja muut synnynäiset ja hankinnaiset anemiat (myelodysplastiset oireyhtymät [MDS], Diamond-Blackfan-oireyhtymä, aplastinen anemia ja muut hyvin harvinaiset anemiat).

Kun useasti verensiirtoja saavia aikuisia ja lapsipotilaita, joilla oli beetatalassemia, hoidettiin vuoden ajan deferasiroksia sisältävillä dispergoituvilla tableteilla vuorokausiannoksilla 20 ja 30 mg/kg, elimistön kokonaisrautamäärää kuvaavat indikaattorit pienenevät. Maksan rautapitoisuus pieneni keskimäärin noin -0,4 mg Fe maksagrammaa kohti annoksella 20 mg/kg/vrk ja -8,9 mg Fe maksagrammaa kohti annoksella 30 mg/kg/vrk (koepalan kuivapaino), ja seerumin ferritiinipitoisuus pieneni keskimäärin noin -36 mikrog/l annoksella 20 mg/kg/vrk ja noin -926 mikrog/l annoksella 30 mg/kg/vrk. Annoksella 20 mg/kg/vrk raudan erityksen ja saannin suhde oli 1,02 (raudan nettomäärä pysyi tasapainossa) ja annoksella 30 mg/kg/vrk suhde oli 1,67 (raudan nettomäärä pieneni). Deferasiroksi vaikutti samalla tavalla myös muita anemioita sairastaviin potilaisiin, joilla oli raudan liikavarastoitumista. Annoksilla 10 mg/kg/vrk (dispergoituvina tabletteina) päivässä yhden vuoden ajan maksan rauta-arvot ja seerumin ferritiinipitoisuudet pysyivät samoina potilailla, jotka saivat verensiirtoja melko harvoin tai joille tehtiin verenvaihtoja. Maksan rautapitoisuudessa tapahtuvat muutokset heijastuivat kerran kuukaudessa seurantaan varten mitattavaan seerumin ferritiiniarvoon, mikä osoitti, että hoitovastetta voidaan seurata tarkkailemalla seerumin ferritiinipitoisuuden muutoksia. Rajalliset kliiniset tiedot (29 potilasta, joiden sydämen toiminta oli lähtötilanteessa normaali) magneettikuvauksista viittaavat siihen, että deferasiroksihoito annoksilla 10-30 mg/kg/vrk yhden vuoden ajan (dispergoituvina tabletteina) voi myös vähentää sydämen rautapitoisuutta (MRI T2* nousi keskimäärin 18,3 millisekunnista 23,0 millisekuntiin).

Keskeisen vertailututkimuksen pääanalyysi 586 potilaasta, joilla oli beetatalassemia ja verensiirroista johtuva raudan liikavarastoituminen, ei osoittanut deferasiroksin dispergoituvien tablettien olevan

huonompia (non-inferior) kuin deferoksamiini koko potilasryhmän analyysissä.

Tämän tutkimuksen jatkoanalyysin perusteella vaikutti siltä, että yhdenvertaisuuden kriteerit täyttyivät alaryhmässä, jonka potilaiden maksan sisältämä rautapitoisuus oli ≥ 7 mg Fe kuivapainogrammaa kohti ja jonka potilaita hoidettiin joko deferasiroksia sisältävillä dispergoituvilla tableteilla (20 ja 30 mg/kg) tai deferoksamiinilla ($35 - \geq 50$ mg/kg). Yhdenvertaisuutta ei kuitenkaan osoitettu potilasryhmässä, jonka potilaiden maksan sisältämä rautapitoisuus oli < 7 mg Fe kuivapainogrammaa kohti ja jonka potilaita hoidettiin joko deferasiroksia sisältävillä dispergoituvilla tableteilla (5 ja 10 mg/kg) tai deferoksamiinilla (20-35 mg/kg), sillä näiden kahden kelaatiohoidon annokset eivät olleet samanarvoiset. Annosten epätasapaino johtui siitä, että deferoksamiinia saaneet potilaat saivat jatkaa ennen tutkimusta käyttämänsä annoksen ottamista silloinkin, kun se oli tutkimussuunnitelmassa määriteltyä annosta suurempi. Tähän keskeiseen tutkimukseen osallistui 56 alle 6-vuotiasta potilasta, joista 28 sai deferasiroksia dispergoituvina tabletteina.

Prekliinisissä ja kliinisissä tutkimuksissa vaikutti siltä, että deferasiroksia sisältävät dispergoituvat tabletit saattavat vaikuttaa yhtä tehokkaasti kuin deferoksamiini, kun sitä käytetään annossuhteessa 2:1 (ts. yksi deferasiroksia sisältävä dispergoituvien tablettien annos on numeerisesti puolet deferoksamiiniannoksesta). Deferasiroksien kalvopäällysteisten tablettien osalta annossuhdetta 3:1 voidaan harkita (eli yksi annos deferasiroksia kalvopäällysteisinä tabletteina on numeerisesti kolmasosa deferoksamiiniannoksesta). Kliinisissä tutkimuksissa tätä annossuositusta ei kuitenkaan arvioitu prospektiivisesti.

Myös potilailla, joiden maksan sisältämä rautapitoisuus oli ≥ 7 mg Fe kuivapainogrammaa kohti ja joilla oli jokin harvinainen anemia tai sirppisoluanemia, korkeintaan 20 ja 30 mg/kg suuruiset deferasiroksia sisältävien dispergoituvien tablettien annokset pienensivät maksan sisältämää rautamäärää ja seerumin ferritiinipitoisuutta vastaavalla tavalla kuin beetatalassemiapotilailla.

225 potilaalle, joilla oli MDS (riskitaso matala–keskitaso-1) ja verensiirroista johtuva raudan liikavarastoituminen, tehtiin lumelääkekontrolloitu satunnaistettu tutkimus. Tämän tutkimuksen tulos viittaa siihen, että deferasiroksilla on positiivinen vaikutus päätetapahtumattomaan elossaoloon (event-free survival, EFS, yhdistelmäpätetapahtuma, johon sisältyvät kuolemaan johtamattomat sydän- ja maksatapahtumat) ja seerumin ferritiinipitoisuuteen. Turvallisuusprofiili oli vastaava kuin aiemmissa tutkimuksissa aikuisilla MDS-potilailla.

Viiden vuoden havainnoivassa tutkimuksessa deferasiroksia annettiin 267:lle verensiirroista johtuvaa hemosideroosia sairastavalle lapsipotilaalle, jotka sisäänottohetkellä olivat iältään 2 – < 6-vuotiaita. Deferasiroksien turvallisuus- ja siedettävyysprofiilissa ei ollut kliinisesti merkitseviä eroavaisuuksia kun 2 – < 6-vuotiaita lapsipotilaita verrattiin aikuisiin ja vanhempiin lapsipotilaisiin, koskien myös seerumin kreatiniinin nousua > 33 % ja yli viitealueen ylärajan kahdessa tai useammassa peräkkäisessä mittauksessa (3,1 %), sekä alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousua yli viisinkertaiseksi viitealueen ylärajaan nähden (4,3 %). Yksittäisiä ALAT:n ja aspartaattiaminotransferaasin nousuja raportoitiin 20,0 %:lla ja 8,3 %:lla niistä 145 potilaasta, jotka olivat mukana tutkimuksessa sen päättymiseen saakka.

Kalvopäällysteisten ja dispergoituvien deferasiroksitablettien turvallisuutta arvioineessa tutkimuksessa 173 aikuis- ja lapsipotilasta, joilla oli verensiirroista riippumaton talasemia tai myelodysplastinen oireyhtymä, sai hoitoa 24 viikon ajan. Kalvopäällysteisten tablettien ja dispergoituvien tablettien turvallisuusprofiilien todettiin olevan samankaltaiset.

Potilailla, joilla oli verensiirroista riippumaton talasemia ja raudan liikavarastoitumista, hoitoa dispergoituvilla deferasiroksitableteilla arvioitiin vuoden kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Tutkimuksessa verrattiin kahden deferasiroksien dispergoituvilla tableteilla toteutetun hoito-ohjelman (aloitusannokset 5 ja 10 mg/kg/vrk, 55 potilasta molemmissa hoitoryhmissä) ja vastaavan lumelääkkeen (56 potilasta) tehoa. Tutkimukseen osallistui 145 aikuista ja 21 lapsipotilasta. Ensisijainen tehomuuttuja oli maksan rautakonsentraation (LIC) muutos lähtötasosta 12 kuukauden hoidon jälkeen. Yksi toissijaisista tehomuuttujista oli seerumin ferritiinin muutos lähtötason ja neljännen kvartaalin välillä. Deferasiroksihoito dispergoituvina tabletteina aloitusannoksella 10 mg/kg/vrk johti elimistön kokonaisrautapitoisuuden indikaattorien

laskuun. Keskimäärin maksan rautapitoisuus laski 3,80 mg Fe kuivapainogrammaa kohti potilailla, jotka saivat deferasirokea dispergoituvina tableteina (aloitusannos 10 mg/kg/vrk) ja nousi 0,38 mg Fe kuivapainogrammaa kohti lumelääkettä saaneilla potilailla ($p < 0,001$). Keskimäärin seerumin ferritiini laski 222,0 mikrog/l potilailla, jotka saivat deferasirokea dispergoituvina tableteina (aloitusannos 10 mg/kg/vrk) ja nousi 115 mikrog/l lumelääkettä saaneilla potilailla ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokineetiikka

Deferasirokea kalvopäällysteisillä tableteilla on suurempi hyötyosuus kuin deferasirokea dispergoituvilla tableteilla. Vahvuuden sovittamisen jälkeen kalvopäällysteisten tablettien annos (360 mg:n vahvuus) vastasi deferasirokea dispergoituvien tablettien annosta (500 mg:n vahvuus) plasmapitoisuuskäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC:n) osalta paastotilanteessa. C_{max} -arvo oli 30 % suurempi (90 % luottamusväli: 20,3 - 40,0 %), mutta kliininen altistumis-/vaste-analyysi ei paljastanut viitteitä tämänsuuruisen nousun aiheuttamista kliinisesti merkitsevistä vaikutuksista.

Imeytyminen

Kun deferasirokea (dispergoituvina tableteina) annetaan suun kautta, sen huippupitoisuus plasmassa (t_{max}) saavutetaan 1,5-4 tunnissa (mediaaniaika). Deferasirokea (dispergoituvina tableteina) absoluuttinen biologinen hyötyosuus (AUC) on noin 70 % laskimoon annettavan annoksen biologisesta hyötyosuudesta. Kalvopäällysteisten tablettien kokonaishyötyosuutta ei ole määritetty. Deferasirokea kalvopäällysteisten tablettien hyötyosuus oli 36 % suurempi kuin dispergoituvien tablettien hyötyosuus.

Ruokailun vaikutusta selvittäneessä tutkimuksessa terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annettiin kalvopäällysteisiä tabletteja paasto-olosuhteissa, vähärasvaisen aterian (rasvapitoisuus < 10 % kaloreiden määrästä) sekä runsasrasvaisen aterian (rasvapitoisuus > 50 % kaloreiden määrästä) yhteydessä. Tässä tutkimuksessa AUC- ja C_{max} -arvot pienenevät hieman (11 % ja 16 %), jos tabletit otettiin vähärasvaisen aterian jälkeen. Runasrasvaisen aterian jälkeen AUC- ja C_{max} -arvot suurenevät (18 % ja 29 %). Lääkemuodon vaihdon ja runsasrasvaisen aterian aiheuttamat C_{max} -arvojen nousut saattavat olla additiivisia, joten kalvopäällysteiset tabletit suositellaan ottamaan joko tyhjään mahaan tai kevyen aterian yhteydessä.

Jakautuminen

Deferasirokea sitoutuu suuressa määrin (99 %) plasman proteiineihin, lähes yksinomaan seerumin albumiiniin, ja sen jakautumistilavuus on pieni, aikuisilla noin 14 litraa.

Biotransformaatio

Deferasirokea tärkein metaboliareitti on glukuronidaatio, minkä jälkeen se erittyy sappeen. On todennäköistä, että glukuronidaatit dekonjugoituvat suolistossa ja imeytyvät sieltä takaisin elimistöön (enterohepaattinen kierto): terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa kolestyramiinin antaminen deferasirokea kerta-annoksen jälkeen johti deferasirokeaaltistuksen (AUC) pienenemiseen 45 %.

Deferasirokea glukuronoidoituu pääasiassa UGT1A1-entsyymin ja vähemmässä määrin myös UGT1A3-entsyymin vaikutuksesta. Deferasirokea metaboloituminen CYP450-entsyymien vaikutuksesta (hapettumisen kautta) on ihmisellä nähtävästi vähäistä (noin 8 %). Hydroksiurean ei ole havaittu estävän deferasirokea metaboliaa *in vitro*.

Eliminaatio

Deferasirokea ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa ulosteeseen (84 % annoksesta). Deferasirokea ja sen metaboliittien erittyminen munuaisten kautta on vähäistä (8 % annoksesta). Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli 8-16 tuntia. Kuljettajaproteiinit MRP2 ja MXR (BCRP) osallistuvat deferasirokea erittymiseen sapen kautta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Deferasirokea C_{max} ja AUC_{0-24h} suurenevät suurin piirtein lineaarisesti annoksen kanssa vakaassa tilassa. Toistuvan annostelun yhteydessä altistus suurenee (kumulointumiskerroin 1,3-2,3).

Ominaisuudet potilaissa

Lapsipotilaat

Nuorten (12-17 vuotta) ja lasten (2 – < 12 vuotta) kokonaisaltistus deferasiroksille oli pienempi kuin aikuispotilaiden sekä kerta-annosten että toistuvien annosten jälkeen. Alle 6-vuotiailla lapsilla altistus oli noin 50 % pienempi kuin aikuisilla. Tällä ei odoteta olevan kliinistä merkitystä, koska annostus sovitetaan yksilöllisesti vasteen mukaan.

Sukupuoli

Naisilla deferasiroksin puhdistuma on jossain määrin pienempi (17,5 % pienempi) kuin miehillä. Tällä ei odoteta olevan kliinistä merkitystä, koska annostus sovitetaan yksilöllisesti vasteen mukaan.

Iäkkäät potilaat

Deferasiroksin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu iäkkäillä potilailla (≥ 65-vuotiaat).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Deferasiroksin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Enintään 5 kertaa normaalin ylärajan suuruiset maksan transaminaasiarvot eivät vaikuttaneet deferasiroksin farmakokinetiikkaan.

Deferasiroksin 20 mg/kg:n dispergoituvien tablettien kerta-annoksilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa keskimääräinen altistus kasvoi 16 % lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh –luokka A) sairastavilla potilailla ja 76 % kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh –luokka B) sairastavilla potilailla verrattuna potilaisiin, joilla oli normaali maksan toiminta. Deferasiroksin keskimääräinen C_{max} kasvoi 22 % potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Yhdellä vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh –luokka C) sairastavalla potilaalla altistus kasvoi 2,8-kertaiseksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Tärkeimmät löydökset olivat munuaistoksisuus ja mykiönsamentumat (kaihi). Vastasyntyneillä ja nuorilla eläimillä todettiin samanlaisia löydöksiä. Munuaistoksisuuden arvellaan johtuvan lähinnä raudanpuutteesta eläimillä, joilla ei ollut aiempaa raudan liikavarastoitumista.

Geenitoksisuutta koskevat *in vitro* -tutkimukset olivat negatiivisia (Amesin testi, kromosomipoikkeavuustutkimus), kun taas deferasiroksi aiheutti mikrotumamuodostusta *in vivo* luuytimessä, mutta ei maksassa, kun sitä annettiin tappavina annoksina rotille, joilla ei ollut raudan liikavarastoitumista. Tällaisia vaikutuksia ei havaittu rotilla, joilla oli raudan liikavarastoitumista. Deferasiroksi ei ollut karsinogeeninen, kun sitä annettiin rotille 2 vuotta kestäneessä tutkimuksessa ja siirtogeenisille p53+/- heterotsygoottisille hiirille 6 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa.

Reproduktiivista toksisuutta arvioitiin rotalla ja kaniinilla. Deferasiroksi ei ollut teratogeeninen, mutta se lisäsi luustomuutosten ja kuolleina syntyneiden poikasten yleisyyttä rotalla suurina annoksina, jotka olivat hyvin toksisia emolle, jolla ei ollut raudan liikavarastoitumista. Deferasiroksilla ei ollut muita vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Krospovidoni

Pii, kolloidinen, vedetön

Povidoni

Poloksameeri

Natriumtärkkelysglykolaatti

Magnesiumstearaatti

Päällyste:

Hypromelloosi (E464)

Titaadidioksidi(E171)

Makrogoli (E1521)

Talkki (E553b)

Indigokarmiinia lumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpipainopakkaus

Alumiini ja Cold Form -kalvo tai alumiini ja läpinäkyvä PVC/PVdC-kalvo.

Yksikköpakkaus sisältää 30 tai 90 kalvopäällysteistä tablettia.

Purkki

Valkoinen läpinäkymätön pyöreä HDPE-purkki, jonka sisällä silikageelipakkaus, suljettu induktiotiivistetyllä lapsiturvallisella korkilla, sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia. Purkit on pakattu laatikkoon.

Suurpakkaus

Valkoinen läpinäkymätön pyöreä HDPE-purkki, jonka sisällä silikageelipakkaus, suljettu induktiotiivistetyllä kierrekorkilla, sisältää 1000 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.5 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glenmark Arzneimittel GmbH

Industriestrasse 31,

Gröbenzell, 82194

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

90 mg: 38282

180 mg: 38283

360 mg: 38284

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Deferasirox Glenmark 90 mg filmdragerade tabletter
Deferasirox Glenmark 180 mg filmdragerade tabletter
Deferasirox Glenmark 360 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Deferasirox Glenmark 90 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 90 mg deferasirox.

Deferasirox Glenmark 180 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 180 mg deferasirox.

Deferasirox Glenmark 360 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 360 mg deferasirox.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Deferasirox Glenmark 90 mg filmdragerade tabletter
Ljusblå, oval, bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter, präglad med "L" på ena sidan och med "663" på den andra sidan. Cirka 10 mm lång och cirka 4 mm bred.

Deferasirox Glenmark 180 mg filmdragerade tabletter
Mellanblå, oval, bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter, präglad med "L" på ena sidan och med "664" på den andra sidan. Cirka 13 mm lång och cirka 5 mm bred.

Deferasirox Glenmark 360 mg filmdragerade tabletter
Mörkblå, oval, bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter, präglad med "L" på ena sidan och med "665" på den andra sidan. Cirka 17 mm lång och cirka 7 mm bred.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Deferasirox Glenmark är indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat ≥ 7 ml/kg/månad) till patienter med beta-talassemi major från 6 års ålder och äldre.

Deferasirox Glenmark är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring på grund av blodtransfusioner när deferoxaminbehandling är kontraindicerad eller otillräcklig hos följande patientgrupper:

- pediatrika patienter med beta-talassemi major med ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat ≥ 7 ml/kg/månad) i åldern 2–5 år,
- vuxna och pediatrika patienter med beta-talassemi major med ökad järninlagring orsakad av blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat < 7 ml/kg/månad) från 2 års ålder och äldre,

- vuxna och pediatrika patienter med övriga former av anemier från 2 års ålder och äldre.

Deferasirox Glenmark är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring som kräver kelatbehandling när behandling med deferoxamin är kontraindicerad eller otillräcklig hos patienter med icke-transfusionsberoende talassemi från 10 års ålder och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Deferasirox Glenmark bör sättas in och handhas av läkare med erfarenhet av behandling av kroniskt ökad järninlagring.

Dosering

Transfusionsberoende järninlagring

Det rekommenderas att behandlingen sätts in efter transfusion av ungefär 20 enheter (omkring 100 ml/kg) erytrocytkoncentrat (PRBC) eller då det finns evidens från kliniska kontroller att kroniskt ökad järninlagring föreligger (t.ex. serumferritin >1 000 µg/l). Doseringen (uttryckt i mg/kg) ska beräknas och avrundas till närmaste hela tablettstorlek.

Målen för behandling med järnkelatkomplexbildare är att avlägsna den mängd järn som tillförs genom transfusioner samt att vid behov minska den redan befintliga järnbelastningen.

Försiktighet ska vidtas under behandling med kelatkomplexbildare för att minimera risken för överkelatering hos alla patienter (se avsnitt 4.4).

Deferasirox filmdragerade tabletter har uppvisat högre biotillgänglighet jämfört med deferasirox dispergerbara tabletter (se avsnitt 5.2). Vid byte från dispergerbara tabletter till filmdragerade tabletter, ska dosen av de filmdragerade tabletterna vara 30 % lägre än dosen av de dispergerbara tabletterna, avrundat till närmaste hel tablett.

Motsvarande doser för de olika läkemedelsformerna visas i tabellen nedan.

Tabell 1 Rekommenderade doser för transfusionsberoende järninlagring

	Filmdragerade tabletter/granulat	Dispergerbara tabletter	Transfusioner	Serumferritin
Startdos	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag	Efter 20 enheter (omkring 100 ml/kg) PRBC	eller >1,000 µg/l
Alternativa startdoser	21 mg/kg/dag	30 mg/kg/dag	>14 ml/kg/månad av PRBC (ca >4 enheter/månad för en vuxen)	
	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag	<7 ml/kg/månad av PRBC (ca <2 enheter/månad för en vuxen)	
För patienter välinställda på deferoxamin	En tredjedel av deferoxamindosen	Halva deferoxamindosen		
Kontroller				Månatligen
Målintervall				500-1 000 µg/l
	Ökning			>2 500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/dag Upp till 28 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag Upp till 40 mg/kg/dag		

	Minskning		
	3,5 - 7 mg/kg/dag Hos patienter som behandlas med doser >21 mg/kg/dag	5–10 mg/kg/dag Hos patienter som behandlas med doser >30 mg/kg/dag	
	- När målet har uppnåtts		500-1 000 µg/l
Maxdos	28 mg/kg/dag	40 mg/kg/dag	
Överväg avbrott			<500 µg/l

Startdos

Den rekommenderade initiala dygnsdosen av Deferasirox Glenmark filmdragerade tabletter är 14 mg/kg kroppsvikt.

En initial dygnsdos på 21 mg/kg kan övervägas för patienter som kräver reduktion av för höga järnnivåer och som också får erytrocytkoncentrat i en mängd som överstiger 14 ml/kg/månad (omkring 4 enheter/månad eller däröver för en vuxen).

En initial dygnsdos på 7 mg/kg kan övervägas för patienter som inte kräver reduktion av för höga järnnivåer och som också får erytrocytkoncentrat i en mängd som understiger 7 ml/kg/månad (omkring 2 enheter/månad eller därunder för en vuxen). Patientsvar måste kontrolleras och en dosökning ska övervägas om ej tillräcklig effekt har erhållits (se avsnitt 5.1).

För patienter som redan är välinställda på behandling med deferoxamin kan en startdos av Deferasirox Glenmark filmdragerade tabletter som är numeriskt en tredjedel av deferoxamindosen övervägas (exempelvis kan en patient som får 40 mg/kg/dag av deferoxamin 5 dagar per vecka (eller motsvarande) överföras till en initial dygnsdos på 14 mg/kg/dag av Deferasirox Glenmark filmdragerade tabletter). När detta resulterar i en daglig dos lägre än 14 mg/kg kroppsvikt måste patientsvar kontrolleras och en dosökning skall övervägas om ej tillräcklig effekt har erhållits (se avsnitt 5.1).

Dosjustering

Det rekommenderas att serumferritin kontrolleras varje månad och att dosen av Deferasirox Glenmark, om så behövs, justeras var 3:e till var 6:e månad med ledning av hur serumferritinvärdet utvecklar sig. Dosjusteringar kan göras i steg om 3,5 till 7 mg/kg och skall skraddarsys utifrån den enskilda patientens svar och behandlingsmål (bibehållande eller minskning av järnbelastningen). Hos patienter som inte är tillräckligt kontrollerade med doser på 21 mg/kg (t ex. serumferritinnivåer persistent över 2 500 µg/l och ej sjunkande med tiden), kan doser upp till 28 mg/kg övervägas. Tillgången på långtids effekt- och säkerhetsdata från kliniska studier med Deferasirox dispergerbara tabletter vid doser över 30 mg/kg är begränsad (264 patienter har följts i genomsnitt 1 år efter dosupptrappning). Vid mycket dålig kontroll av hemosideros vid doser upp till 21 mg/kg kommer troligen inte en ytterligare ökning (till maximalt 28 mg/kg) uppnå tillfredsställande kontroll och alternativa behandlingsmöjligheter bör övervägas. Om tillfredsställande kontroll inte uppnås vid doser över 21 mg/kg ska behandling med dessa doser inte fortsätta utan alternativa behandlingsmöjligheter bör om möjligt övervägas. Doser på över 28 mg/kg rekommenderas inte på grund av att det endast finns begränsad erfarenhet av doser som överstiger denna nivå (se avsnitt 5.1).

Hos patienter som behandlats med doser över 21 mg/kg bör dosreduktion i steg om 3,5 till 7 mg/kg övervägas när kontroll uppnåtts (t ex serumferritinnivåer persistent under 2 500 µg/l och sjunkande med tiden). Hos patienter vilkas serumferritinnivå har nått målet (vanligtvis mellan 500 och 1 000 µg/l), bör stegvis dosminskning med 3,5 eller 7 mg/kg övervägas för att behålla serumferritinnivåer inom målintervallet och för att minska risken för överkelatering. Om serumferritin genomgående ligger under 500 µg/l skall behandlingsavbrott övervägas (se avsnitt 4.4).

Icke-transfusionsberoende talassemi

Kelatbehandling bör endast initieras när det finns bevis för att ökad järninlagring föreligger

(leverjärnkonzentration [LIC] ≥ 5 mg/Fe/g torrsvikt [dw] eller serumferritin konsekvent >800 $\mu\text{g/l}$). LIC är den föredragna bestämmningsmetoden vid ökad järninlagring och bör användas där den finns tillgänglig. Försiktighet bör iaktas under kelatbehandling för att minimera risken för överkelatering hos alla patienter (se avsnitt 4.4).

Deferasirox filmdragerade tabletter har uppvisat högre biotillgänglighet jämfört med deferasirox dispergerbara tabletter (se avsnitt 5.2). Vid byte från dispergerbara tabletter till filmdragerade tabletter, ska dosen filmdragerade tabletter vara 30 % lägre än dosen av de dispergerbara tabletterna, avrundat till närmaste hel tablett.

Motsvarande doser för de olika formuleringarna visas i tabellen nedan.

Tabell 2	Rekommenderade doser för icke transfusionsberoende talassemi			
	Filmdragerade tabletter/granulat	Dispergerbara tabletter	Järn-konzentrationen i lever (LIC)*	Serumferritin
Startdos	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag	≥ 5 mg Fe/g dw eller	>800 $\mu\text{g/l}$
Övervakning				Månatligen
Steg för dosjustering (var 3:e-6:e månad)	Ökning		≥ 7 mg Fe/g dw eller	$>2\ 000$ $\mu\text{g/l}$
	3,5 - 7 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag		
	Minskning		<7 mg Fe/g dw eller	$\leq 2\ 000$ $\mu\text{g/l}$
	3,5 - 7 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag		
Maxdos	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag		
	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag		
	För vuxna		Ej utvärderat och	$\leq 2\ 000$ $\mu\text{g/l}$
	För pediatrika patienter			
Avbrott			<3 mg Fe/g dw eller	<300 $\mu\text{g/l}$
Återbehandling	Rekommenderas ej			

*LIC är den föredragna metoden för att bestämma järnöverskott.

Startdos

Den rekommenderade initiala dygnsdosen av Deferasirox Glenmark filmdragerade tabletter hos patienter med icke transfusionsberoende talassemi är 7 mg/kg kroppsvikt.

Dosjustering

Det rekommenderas att serumferritin kontrolleras varje månad för att utvärdera patientens svar på behandling och för att minimera risken för överkelatering (se avsnitt 4.4). Efter var 3:e till 6:e månad av behandling, bör en dosökning i steg om 3,5 till 7 mg/kg övervägas om patientens LIC är ≥ 7 mg Fe/g torrsvikt, alternativt om serumferritinvärdet konsekvent är $>2\ 000$ $\mu\text{g/l}$ och inte visar på en nedåtgående trend samt att patienten tolererar läkemedlet väl. Doser över 14 mg/kg rekommenderas inte eftersom det inte finns någon erfarenhet av doser över denna nivå hos patienter med icke transfusionsberoende talassemi.

Hos patienter där LIC inte bedömdes och serumferritinnivån är $\leq 2\ 000$ $\mu\text{g/l}$, bör dosen inte överstiga 7 mg/kg.

För patienter där dosen ökades till >7 mg/kg, rekommenderas en dosreduktion på 7 mg/kg eller mindre när LIC är <7 mg Fe/g torrsvikt eller serumferritinnivån är $\leq 2\ 000$ $\mu\text{g/l}$.

Behandlingslut

Så snart en tillfredsställande järnnivå i kroppen har uppnåtts (LIC <3 mg Fe/g torrsvikt eller serumferritinvärdet <300 $\mu\text{g/l}$), bör behandlingen avslutas. Det finns ingen data tillgänglig om återbehandling hos patienter som reackumulerat järn efter att ha uppnått en tillfredsställande kropps järnnivå och därför kan inte återbehandling rekommenderas.

Särskilda grupper

Äldre patienter (≥65 år)

Dosrekommendationerna för äldre patienter är desamma som beskrivits ovan. I kliniska studier var biverkningsfrekvensen högre hos äldre patienter än hos yngre patienter (särskilt diarré), varför de bör kontrolleras noggrant med avseende på biverkningar som kan kräva dosjustering.

Pediatrik population

Transfusionsberoende järninlagring:

Dosrekommendationerna för barn 2 till 17 år med ökad järninlagring på grund av transfusioner är desamma som för vuxna (se avsnitt 4.2). Det rekommenderas att serumferritin kontrolleras varje månad för att utvärdera patientens svar på behandling och för att minimera risken för överkelatering (se avsnitt 4.4). Viktförändringar hos barn över tid måste beaktas när man beräknar dosen.

För barn med ökad järninlagring på grund av transfusioner i åldern mellan 2 och 5 år är exponeringen lägre än för vuxna (se avsnitt 5.2). Denna åldersgrupp kan därför behöva högre doser än vad som krävs för vuxna. Emellertid ska den initiala dosen vara samma som för vuxna, med efterföljande individuell titrering.

Icke-transfusionsberoende talassemi:

Hos barn med icke-transfusionsberoende talassemi, bör dosen inte överstiga 7 mg/kg. Hos dessa patienter är tätare kontroller av LIC och serumferritin nödvändiga för att undvika överkelatering (se avsnitt 4.4). Utöver månatliga serumferritinutvärderingar, bör LIC kontrolleras var tredje månad när serumferritin är ≤800 µg/l.

Barn i åldern nyfödd till 23 månader:

Säkerhet och effekt för deferasirox för barn i åldern nyfödd till 23 månader har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Deferasirox Glenmark har inte studerats på patienter med nedsatt njurfunktion och är kontraindicerad för patienter med skattat kreatininclearance <60 ml/min (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Deferasirox Glenmark rekommenderas inte hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) bör dosen reduceras markant följt av en gradvis ökning upp till en gräns på 50 % (se avsnitt 4.4 och 5.2). Deferasirox Glenmark ska användas med försiktighet till sådana patienter. Leverfunktionen hos alla patienter bör kontrolleras innan behandlingsstart, varannan vecka under den första månaden och därefter varje månad (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

För oral användning.

De filmdragerade tablettorna ska sväljas hela med lite vatten. För patienter som inte kan svälja hela tabletter, kan de filmdragerade tablettorna krossas och administreras genom att strö hela dosen på mjuk mat, t.ex. yoghurt eller äppelmos (mosat äpple). Dosen bör tas omedelbart och fullständigt, och inte sparas för framtida bruk.

De filmdragerade tablettorna ska tas en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag, och kan tas på fastande mage eller tillsammans med en lätt måltid (se avsnitt 4.5 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kombination med andra järnkelatkomplexbildare då säkerheten för sådana kombinationer inte har fastställts (se avsnitt 4.5).

Patienter med skattat kreatininclearance <60 ml/min.

4.4 Varningar och försiktighet

Njurfunktion

Deferasirox har enbart studerats hos patienter med serumkreatininvärden vars baslinje ligger inom det ålders- och könsrelaterade normalområdet.

Under kliniska studier höjdes serumkreatinin med >33% vid ≥ 2 på varandra tagna tillfällen, ibland över den övre gränsen för normalvärdet hos ca 36 % av patienterna. Detta var dosberoende. Hos ca 2/3 av patienterna där serumkreatinivärdena höjdes återgick dessa till under 33%-nivån utan dosjustering. Den återstående tredjedelen med förhöjda serumkreatinivärden svarade inte alltid vid dossänkning eller vid utsättande av läkemedlet. I vissa fall observerades endast en stabilisering av serumkreatinivärdena efter dossänkning. Fall med akut njursvikt har rapporterats efter att deferasirox börjat marknadsföras (se avsnitt 4.8). I vissa fall efter marknadsföring har försämring av njurfunktionen lett till njursvikt som krävt tillfällig eller bestående dialys.

Orsakerna till ökningen av serumkreatinin har inte klargjorts. Särskild uppmärksamhet skall därför ges för kontroll av serumkreatinin hos patienter som samtidigt får läkemedel som sänker njurfunktionen, samt hos patienter med höga doser deferasirox och/eller långsam transfusion (<7 ml/kg/månad av erytrocytkoncentrat eller <2 enheter/månad för vuxen). Samtidigt som man i kliniska studier inte observerat någon ökning av renala biverkningar efter dosupptrappning av deferasirox dispergerbara tabletter till doser över 30 mg/kg kan en ökad risk för renala biverkningar med filmdragerade tabletter vid doser över 21 mg/kg inte uteslutas.

Det rekommenderas att man bestämmer serumkreatinin i dubbelprov före terapistart.

Serumkreatinin, kreatinin clearance (beräknad med Cockcroft-Gault eller MDRD formeln hos vuxna och med Schwartz formeln hos barn) och/eller plasmacystatin C-nivåer **skall kontrolleras före behandling, varje vecka den första månaden efter terapistart eller efter ändrad behandling med Deferasirox Glenmark (inklusive byte av formulering) och därefter kontrolleras varje månad.** Patienter med tidigare uppkomna njurbesvär och patienter som får läkemedel som hämmar njurfunktionen har större risk för komplikationer. För att vidhålla adekvat hydrering krävs övervakning av patienter som får diarré och kräkning.

Rapporter om metabolisk acidosis som inträffat under behandling med deferasirox har förekommit efter marknadsföring. Majoriteten av dessa patienter hade nedsatt njurfunktion, renal tubulopati (Fanconi syndrom) eller diarré, eller tillstånd där syra-basobalans är en känd komplikation. Syra-basobalansen bör övervakas efter kliniskt behov i dessa populationer. Avbrytande av Deferasirox Glenmark-behandlingen bör övervägas hos patienter som utvecklar metabolisk acidosis.

Efter marknadsgodkännandet har fall av allvarliga former av renal tubulopati (såsom Fanconi syndrom) och njursvikt associerat med förändringar i medvetandegrad i samband med hyperammonemisk encefalopati rapporterats hos patienter som behandlats med deferasirox, främst hos barn. Det rekommenderas att ta hyperammonemisk encefalopati i beaktande samt att mäta ammoniaknivåerna hos patienter som utvecklar förändringar i mental status utan uppenbar orsak under behandling med Deferasirox Glenmark.

Tabell 3 Dosjustering och avbrytande av behandling för kontroll av njuren

	Serum kreatinin		Kreatininclearance
Före behandlingsstart	Två gånger (2x)	och	En gång (1x)
Kontraindicerat			<60 ml/min
Övervakning			
- Första månaden efter	Varje vecka	och	Varje vecka

behandlingsstart eller dosjustering (inklusive byte av formulering) - Därefter	Månatligen	och	Månatligen
Minskning av dygnsdosen med 7 mg/kg/dag (filmdragerad tablett), <i>om följande renala parametrar observeras vid två på varandra följande besök och inte kan tillskrivas andra orsaker</i>			
Vuxna	>33% över genomsnittet före behandling	och	Minskning <LLN* (<90 ml/min)
Barn	>åldersanpassad ULN**	och/eller	Minskning <LLN* (<90 ml/min)
Efter dosreduktion, avbryt behandlingen om			
Vuxna och barn	förblir >33% över genomsnittet före behandling	och/eller	Minskning <LLN* (<90 ml/min)
*LLN: lower limit of the normal range, nedre normalvärdesgräns **ULN: upper limit of the normal range, övre normalvärdesgräns			

När behandlingen kan återupptas efter att ha avbrutits beror på de individuella kliniska omständigheterna.

Dosreduktion eller utsättning kan också övervägas om avvikelser i nivåer av markörer för tubulär funktion tillstöter och/eller om kliniskt indicerat:

- Ihållande avvikelse av någon annan markör för njurfunktion (t.ex. proteinuri)
- Glykosuri hos icke-diabetiker och låga nivåer av serumkalium, fosfat, magnesium eller urat, fosfaturi, aminoaciduri (kontrollera efter behov).

Renal tubulopati har främst rapporterats hos barn och ungdomar med betatalassemi som behandlats med Deferasirox Glenmark.

Patienter ska hänvisas till njurspecialist och ytterligare specialistundersökningar (som njurbiopsi) kan övervägas om följande inträffar trots dosreduktion eller utsättning:

- Serumkreatinin kvarstår förhöjt och
- Ihållande avvikelse av någon annan markör för njurfunktion (t.ex. proteinuri, Fanconi syndrom).

Leverfunktion

Förhöjda leverfunktionsvärden har setts hos patienter behandlade med deferasirox. Leversvikt, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats efter marknadsgodkännandet. Allvarliga former associerade med förändringar i medvetandegrad i samband med hyperammonemisk encefalopati kan förekomma hos patienter som behandlas med deferasirox, i synnerhet hos barn. Det rekommenderas att ta hyperammonemisk encefalopati i beaktande samt att mäta ammoniaknivåerna hos patienter som utvecklar förändringar i mental status utan uppenbar orsak under pågående behandling med deferasirox Glenmark. Det är viktigt att upprätthålla adekvat hydrering hos patienter som förlorat vätska såsom vid diarré eller kräkningar, i synnerhet hos barn med akut sjukdom. De flesta rapporterna om leversvikt gällde patienter med signifikant komorbiditet inklusive redan förekommande kroniska leversjukdomar (inklusive levercirrhos och hepatit C) samt flerorgansvikt. Deferasirox roll som bidragande eller försvärande faktor kan inte uteslutas (se avsnitt 4.8).

Det rekommenderas att serumtransaminaser, bilirubin och alkaliskt fosfat kontrolleras innan behandling påbörjas, varannan vecka under den första månaden och månatligen därefter. Om det föreligger en ihållande och progressiv ökning av serumtransaminasnivåerna som inte kan tillskrivas

andra orsaker skall Deferasirox Glenmark sättas ut. Så snart orsaken till de avvikande leverfunktionsproverna har klarlagts eller efter att de återgått till normala nivåer, kan försiktigt återupptagande av behandlingen med en lägre dos, följd av en successiv dosupptrappning, övervägas.

Deferasirox Glenmark rekommenderas inte för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 5.2).

Tabell 4 Sammanfattning av rekommenderade säkerhetskontroller

Prov	Frekvens
Serumkreatinin	Vid två tillfällen före behandling. Varje vecka under första behandlingsmånaden och efter dosändring (inklusive byte av formulering). Därefter månadsvis.
Kreatininclearance och/eller plasma cystatin C	Före behandling. Varje vecka under första behandlingsmånaden eller efter dosändring (inklusive byte av formulering). Därefter månadsvis.
Proteinuri	Före behandling. Därefter månadsvis.
Andra markörer för funktion i njurtubuli (såsom glukosuri hos icke-diabetiker och låga nivåer kalium, fosfat, magnesium eller urat i serum, fosfaturi, aminoaciduri)	Vid behov.
Serumtransaminaser, bilirubin, alkaliskt fosfatas	Före behandling. Varannan vecka under första behandlingsmånaden. Därefter månadsvis.
Hörsel- och synundersökning	Före behandling. Därefter årligen.
Kroppsvikt, längd och könsutveckling	Före behandling. Årligen hos barn och ungdomar.

Hos patienter med kort förväntad livslängd (t.ex. högrisk myelodysplastiskt syndrom), särskilt när komorbiditet kan öka risken för biverkningar, kan nyttan med deferasirox vara begränsad och vara lägre än riskerna. Som följd rekommenderas inte behandling med deferasirox till dessa patienter.

Försiktighet bör iaktas hos äldre patienter på grund av högre frekvens av biverkningar (särskilt diarré).

Data hos barn med icke transfusionsberoende talassemi är mycket begränsad (se avsnitt 5.1). Som en konsekvens, så bör Deferasirox Glenmark behandling kontrolleras ofta för att upptäcka biverkningar och för att följa järnbelastningen hos barn. Utöver detta, innan behandling av kraftigt ökade järninlagringar hos barn med en icke transfusionberoende talassemi med Deferasirox Glenmark, så bör läkaren vara medveten om att konsekvenserna av en långtidsexponering hos sådana patienter inte för närvarande är känt.

Magtarmkanalen

Uppkomst av sår samt blödning i övre magtarm-kanalen har rapporterats hos patienter, inklusive barn och ungdomar, som får deferasirox. Multipla sår har observerats hos vissa patienter (se avsnitt 4.8). Det har förekommit rapporter om magsår med perforation som komplikation. Även fall av gastrointestinal blödning med dödlig utgång har rapporterats, speciellt hos äldre patienter som hade hematologisk malignitet och/eller lågt antal trombocyter. Läkare och patienter bör alltid vara uppmärksamma på tecken och symptom på sår och blödningar i mage och tarm under behandling med deferasirox. I

händelse av sår eller blödningar i mage och tarm ska behandling med deferasirox avslutas och ytterligare utredning måste omgående initieras. Försiktighet skall iaktas hos patienter som behandlas med deferasirox i kombination med substanser som har en känd ulcerogen potential, så som NSAID, kortikosteroider, eller orala bisfosfonater, hos patienter som får antikoagulantia och hos patienter med trombocytantal under 50 000/mm³ (50x10⁹/l) (se avsnitt 4.5).

Hudsjukdomar

Hudutslag kan uppträda under deferasirox -behandling. I de flesta fall går utslaget över av sig självt. När behandlingsavbrott kan bli nödvändigt, kan behandlingen återupptas efter att utslaget har gått över, med en lägre dos följt av successiv dosupptrappning. I svåra fall kan detta återupptagande utföras i kombination med en kort period då oral steroid också ges. Allvarliga hudreaktioner (severe cutaneous reactions, SCARs) inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats. Vid misstanke om SCAR ska behandling med deferasirox avslutas omedelbart och inte återinföras. Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och övervakas noga.

Överkänslighetsreaktioner

Sällsynta fall av allvarliga överkänslighetsreaktioner (som anafylaxi och angioödem) har rapporterats hos patienter som får deferasirox, reaktionerna uppträdde i de flesta fallen inom den första månaden efter behandlingsstart (se avsnitt 4.8). Om sådana reaktioner inträffar skall deferasirox sättas ut och lämplig medicinsk behandling sättas in. På grund av risken för anafylaktisk chock ska deferasirox inte återinsättas till patienter som har fått en överkänslighetsreaktion (se avsnitt 4.3).

Syn och hörsel

Påverkan på hörsel (hörselnedsättning) och syn (linsgrumling) har rapporterats (se avsnitt 4.8). Hörsel- och synprovning (inklusive ögonbottenundersökning) rekommenderas före behandlingsstart och med jämna mellanrum därefter (var 12:e månad). Om störningar konstateras under behandlingen kan dosminskning eller behandlingsavbrott övervägas.

Blodsjukdomar

Det har förekommit rapporter efter marknadsföring om leukopeni, trombocytopeni eller pancytopeni (eller förvärring av dessa cytopenier) och förvärrad anemi hos patienter som behandlas med deferasirox. Flertalet av dessa patienter hade sedan tidigare hematologiska störningar som ofta är förknippade med benmärgssvikt. Dock kan en bidragande eller förvärrande roll inte uteslutas. Utsättande av behandlingen skall övervägas hos patienter som utvecklar oförklarlig cytopeni.

Andra överväganden

Det rekommenderas att serumferritin kontrolleras varje månad i syfte att bedöma hur patienten svarar på terapin och för att undvika överkelatering (se avsnitt 4.2). Dosreduktion eller tätare kontroll av njur- och leverfunktion samt serumferritinnivåer rekommenderas under behandlingsperioder med höga doser och när serumferritinnivåer ligger nära målintervallet. Om serumferritin genomgående ligger under 500 µg/l (i transfusionsberoende järninlagring) eller under 300 µg/l (i icke transfusionsberoende talassemi), kan behandlingsavbrott övervägas.

Testresultaten för serumkreatinin, serumferritin och serumtransaminas skall sparas och bedömas regelbundet för att kunna se trender.

I två kliniska studier var varken tillväxt eller den sexuella utvecklingen påverkad hos barn som behandlats med deferasirox i upp till 5 år (se avsnitt 4.8). Som ett allmänt försiktighetsmått vid tillsyn av barn med transfusionsberoende järnöverskott skall kroppsvikt, längdtillväxt och sexuell utveckling kontrolleras före behandling och med jämna mellanrum (var 12:e månad).

Dysfunktion i hjärtat är en känd komplikation vid svår järninlagring. Vid långtidsbehandling med Deferasirox Glenmark skall hjärtats funktion undersökas hos patienter med svår järninlagring.

Viktig information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. det är i praktiken natriumfritt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Säkerheten med deferasirox i kombination med andra järnkelatkomplexbildare har inte fastställts. Därför skall den inte kombineras med andra behandlingar med järnkelatkomplexbildare (se avsnitt 4.3).

Interaktion med föda

C_{max} för deferasirox filmdragerade tabletter ökade (med 29 %) vid intag tillsammans med en fettrik måltid. Deferasirox Glenmark filmdragerade tabletter kan därför intas antingen på fastande mage eller tillsammans med en lättare måltid helst vid samma tid varje dag (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Medel som kan minska den systemiska exponeringen för Deferasirox Glenmark

Deferasirox metabolism är beroende av UGT enzymer. I en studie på friska frivilliga, resulterade samtidig administrering av deferasirox (engångsdos på 30 mg/kg, dispergerbar tablett) och den potenta UGT-induceraren, rifampicin, (upprepad dos på 600 mg/dag) i en minskning av deferasiroxexponeringen med 55 % (90 % konfidensintervall: 37 % - 51 %). Därför kan samtidig användning av deferasirox med potenta UGT-inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, ritonavir) resultera i en minskning av effekten av deferasirox. Patientens serumferritin skall kontrolleras under och efter en sådan kombination och deferasirox -dosen justeras om nödvändigt.

I en mekanistisk studie med syfte att bestämma graden av enterohepatisk recirkulation minskade kolestyramin signifikant exponeringen av deferasirox (se avsnitt 5.2).

Interaktion med midalozam och andra medel som metaboliseras av CYP3A4

I en studie på friska frivilliga resulterade samtidig administrering av deferasirox dispergerbara tabletter och midazolam (ett CYP3A4-typsubstrat) i en minskning av midazolamexponeringen med 17 % (90 % konfidensintervall: 8% - 26%). Kliniskt kan denna effekt bli mer uttalad. Därför, på grund av en eventuell minskning av effekt, bör försiktighet iakttas när deferasirox kombineras med substanser som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. ciklosporin, simvastatin, hormonella antikonceptionsmedel, bepridil, ergotamin).

Interaktion med repaglinid och andra medel som metaboliseras av CYP2C8

I en studie på friska frivilliga resulterade samtidig administrering av deferasirox som är en måttlig CYP2C8-hämmare (30 mg/kg/dag, dispergerbar tablett), med repaglinid, ett CYP2C8-substrat givetvis engångsdos på 0,5 mg, i en ökning av repaglinids AUC och C_{max} cirka 2,3-faldigt (90 % konfidensintervall [2,03-2,63]) respektive 1,6-faldigt (90 % konfidensintervall [1,42-1,84]). Eftersom interaktionen inte har fastställts vid doser högre än 0,5 mg för repaglinid, bör samtidig användning av deferasirox med repaglinid undvikas. Om kombinationen är nödvändig, bör noggrann klinisk monitorering och blodglukos-monitorering utföras (se avsnitt 4.4). En interaktion mellan deferasirox och andra CYP2C8-substanser som paklitaxel kan inte uteslutas.

Interaktion med teofyllin och andra medel som metaboliseras av CYP1A2

I en studie på friska frivilliga resulterade samtidig administrering av deferasirox, CYP1A2-hämmare, (upprepad dos på 30 mg/kg/dag, dispergerbar tablett) och teofyllin, CYP1A2-substrat, (engångsdos på 120 mg) i en ökning av teofyllins AUC med 84 % (90 % konfidensintervall: 73 % till 95 %). Engångsdosens C_{max} påverkades inte, men en ökning av teofyllins C_{max} förväntas ske vid kronisk dosering. Därav kan en samtidig användning av deferasirox och teofyllin inte rekommenderas. Om deferasirox och teofyllin administreras samtidigt, bör teofyllins koncentration noga monitoreras och en dosreduktion övervägas. En interaktion mellan deferasirox och andra CYP1A2-substrat kan inte uteslutas. För substanser som huvudsakligen metaboliseras av CYP1A2 och har ett smalt terapeutiskt index (t.ex. klozapin, tizanidin), gäller samma rekommendationer som för teofyllin.

Övrig information

Samtidig administrering av deferasirox och aluminiuminnehållande antacidapreparat har inte formellt studerats. Även om deferasirox har lägre affinitet för aluminium än för järn rekommenderas det inte att

deferasirox-tabletter tas tillsammans med aluminiumhaltiga antacidapreparat.

Samtidig användning av deferasirox med substanser som har känd ulcerogen potential, så som NSAID (inklusive acetylsalicylsyra vid hög dosering), kortikosteroider eller orala bisfosfonater kan öka risken för gastrointestinal toxicitet (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av deferasirox med antikoagulantia kan också öka risken för gastrointestinal blödning. Noggrann klinisk monitorering krävs när deferasirox kombineras med dessa substanser.

Samtidig administrering av deferasirox och busulfan resulterade i en ökning av busulfanexponering (AUC), men mekanismen för interaktionen är oklar. Om möjligt bör farmakokinetiken (AUC, clearance) för en testdos av busulfan utvärderas för att möjliggöra dosjustering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För deferasirox saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier har visat vissa reproduktionstoxikologiska effekter i maternellt toxiska doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas att Deferasirox Glenmark används under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Deferasirox Glenmark kan minska effekten av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.5). Kvinnor i fertil ålder rekommenderas att använda ytterligare eller alternativa icke hormonella preventivmetoder vid användning av Deferasirox Glenmark.

Amning

I djurstudier framkom att deferasirox snabbt och i stor omfattning passerar över i modersmjölk. Ingen effekt på avkomman kunde konstateras. Det är inte känt om deferasirox passerar över i bröstmjolk hos människa. Amning medan man behandlas med Deferasirox Glenmark rekommenderas inte.

Fertilitet

Fertilitetsdata för människa saknas. Hos djur fann man inga skadliga effekter avseende manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Deferasirox Glenmark har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som drabbas av den mindre vanliga biverkningen yrsel skall iaktta försiktighet i samband med framförande av fordon eller användning av maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna under kronisk behandling i kliniska studier med deferasirox dispergerbara tabletter hos vuxna och barn är gastrointestinala besvär (främst illamående, kräkningar, diarré eller buksmärter) och hudutslag. Diarré rapporterades oftare hos barn i åldern 2 till 5 år och hos äldre patienter. Dessa biverkningar är dosberoende, mestadels lindriga till måttliga och i allmänhet övergående även om behandlingen fortsätter.

Under kliniska studier inträffade dosberoende ökning av serumkreatinin hos ca 36 % av patienterna., dock förblev värdet i de flesta fall inom normalintervallet. Minskning i genomsnittligt kreatininclearance har observerats hos både pediatrika och vuxna patienter med betatalassemi och ökad järninlagring under det första behandlingsåret, men det har visats att minskningen inte tilltar de följande åren, trots fortsatt behandling. Förhöjda levertransaminaser har rapporterats. En plan för regelbunden säkerhetsuppföljning av njur- och leverparametrar rekommenderas. Påverkan på hörsel (hörseleddsaättning) och syn (linsgrumling) är mindre vanligt förekommande, och årliga kontroller

rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Allvarliga hudreaktioner (SCARs) inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats vid användning av Deferasirox Glenmark (se avsnitt 4.4).

Lista i tabellform över biverkningarna

Biverkningar rangordnas nedan utifrån följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 5

Blodet och lymfsystemet	
Ingen känd frekvens	Pancytopeni ¹ , trombocytopeni ¹ , förvärrad anemi ¹ , neutropeni ¹
Immunsystemet	
Ingen känd frekvens:	Överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktiska reaktioner och angioödem) ¹
Metabolism och nutrition	
Ingen känd frekvens	Metabolisk acidosis ¹
Psykiska störningar	
Mindre vanliga:	Ångest, sömnbesvär
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk
Mindre vanliga:	Yrsel
Ögon	
Mindre vanliga:	Katarakt, makulopati
Sällsynta	Opticusneurit
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga:	Dövhet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga:	Laryngeal smärta
Magtarmkanalen	
Vanliga	Diarré, förstoppning, kräkningar, illamående, buksmärtor, utspänd buk, dyspepsi
Mindre vanliga	Gastrointestinal blödning, magsår (inklusive multipla sår), duodenalsår, gastrit
Sällsynta:	Esopfagit
Ingen känd frekvens:	Gastrointestinal perforation ¹ , akut pankreatit ¹
Lever och gallvägar	
Vanliga:	Transaminassteggring
Mindre vanliga:	Hepatit, gallstenslidande
Ingen känd frekvens:	Leversvikt ^{1,2}
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Utslag, klåda
Mindre vanliga:	Pigmenteringsrubbing
Sällsynta:	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom
Ingen känd frekvens	Stevens-Johnson syndrom ¹ , hypersensitivitet vaskulit ¹ , urtikaria ¹ , erythema multiforme ¹ , alopeci ¹ , toxisk epidermal nekrolys (TEN) ¹
Njurar och urinvägar	
Mycket vanliga:	Ökning av blodkreatinin
Vanliga:	Proteinuri

Mindre vanliga:	Tubulär njursjukdom ² (förvärvat Fanconi syndrom), glykosuri
Ingen känd frekvens:	Akut njursvikt ^{1,2} , tubulointerstitiell nefrit ¹ , njursten ¹ , tubulär nekros ¹
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga:	Feber, ödem, trötthet

¹ Biverkningar rapporterade efter marknadsföring. Dessa kommer från spontana rapporter för vilka det inte alltid är möjligt att beräkna tillförlitliga frekvenser eller fastställa orsakssamband med läkemedlet.

² Allvarliga former associerade med förändringar av medvetandet i samband med hyperammonemisk encefalopati har rapporterats.

Beskrivning av valda biverkningar

Gallstenar och liknande gallsjukdomar rapporterades hos omkring 2 % av patienterna. Förhöjda levertransaminaser rapporterades som en läkemedelsbiverkning hos 2 % av patienterna. Förhöjda transaminasvärden mer än 10 gånger den övre gränsen för normalområdet, tydande på hepatit, var mindre vanliga (0,3 %). Leversviktsfall, ibland med dödlig utgång, har rapporterats efter marknadsföring hos patienter behandlade med deferasirox (se avsnitt 4.4). Rapporter om metabolisk acidosis har förekommit efter marknadsföring. Majoriteten av dessa patienter hade nedsatt njurfunktion, renal tubulopati (Fanconi syndrom) eller diarré, eller tillstånd där syra-bas-obalans är en känd komplikation. (se avsnitt 4.4). Fall av allvarlig akut pankreatit observerades utan underliggande dokumenterade gallbesvär. Liksom vid behandling med andra järnkelatkomplexbildare har hörselnedsättning på höga frekvenser och linsgrumling (tidig katarakt) observerats som en mindre vanlig biverkan hos patienter behandlade med deferasirox (se avsnitt 4.4).

Kreatininclearance vid transfusionsberoende järninlagring

I en retrospektiv metaanalys av 2102 vuxna och pediatrika betatalassemi patienter med transfusionsberoende järninlagring som behandlats med deferasirox dispergerbara tabletter i upp till fem år i två randomiserade och fyra öppna studier observerades en genomsnittlig minskning av kreatininclearance med 13,2 % hos vuxna patienter (95 % CI: -14,4% till -12,1 %, n=935) och 9,9 % (95 % CI: -11,1% till -8,6%, n=1142) hos pediatrika patienter under det första behandlingsåret. Hos 250 patienter som följdes i upp till fem år, observerades ingen ytterligare minskning av genomsnittliga nivåer av kreatininclearance.

Klinisk studie på patienter med icke transfusionsberoende talassemi

I en 1-års studie på patienter med icke transfusionsberoende talassemi och ökad järninlagring (dispergerbara tabletter vid en dos om 10 mg/kg/dag) var de vanligaste biverkningarna som var relaterade till studieläkemedlet diarré (9,1 %), hudutslag (9,1 %) och illamående (7,3 %). Onormala värden av serumkreatinin och kreatininclearance rapporterades hos 5,5 % respektive 1,8 % av patienterna. Förhöjda levertransaminaser med mer än 2 gånger utgångsvärdet och 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet rapporterades hos 1,8 % av patienterna.

Pediatrik population

I två kliniska studier var varken tillväxt eller den sexuella utvecklingen påverkad hos barn som behandlats med deferasirox i upp till 5 år (se avsnitt 4.4).

Diarré rapporterades oftare hos barn i åldern 2 till 5 år än hos äldre patienter.

Renal tubulopati har främst rapporterats hos barn och ungdomar med beta-talassemi som behandlats med deferasirox. I rapporter efter läkemedlets godkännande för marknadsföring förekom det en stor andel barn som hade drabbats av metabolisk acidosis i samband med Fanconi syndrom. Akut pankreatit har rapporterats, främst hos barn och ungdomar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Tidiga tecken på akut överdosering är effekter på mag- och tarmkanalen såsom buksmärta, diarré, illamående och kräkningar. Lever- och njursjukdomar har rapporterats, inklusive fall av förhöjda leverenzym och förhöjt kreatinin som återgått efter behandlingen avbrutits. En felaktigt administrerad singeldos om 90 mg/kg ledde till Fanconis syndrom som avklingade efter behandling.

Det finns ingen specifik antidot för deferasirox. Standardprocedurer för hantering av överdosering kan vara indicerat samt symtomatisk behandling enligt vad som är medicinskt lämpligt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid järnförgiftning, ATC-kod: V03AC03

Verkningsmekanism

Deferasirox är en oralt aktiv kelatkomplexbildare med hög selektivitet för järn (III). Det är en tridentat ligand som binder järn med hög affinitet i förhållandet 2:1. Deferasirox främjar utsöndringen av järn, huvudsakligen i feces. Deferasirox har låg affinitet för zink och koppar och orsakar inte konstant låga serumnivåer av dessa metaller.

Farmakodynamisk effekt

I en metabolismstudie avseende järnbalansen hos vuxna talassemipatienter med ökad järninlagring ledde deferasirox i en dygnsdosering av 10, 20 och 40 mg/kg (dispergerbar tablett) till en genomsnittlig nettoutsöndring av 0,119; 0,329 respektive 0,445 mg Fe/kg kroppsvikt/dag.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska effektstudier genomfördes med deferasirox dispergerbara tabletter.

Deferasirox har undersökts på 411 vuxna (ålder ≥ 16 år) och 292 barn (ålder 2 till < 16 år) med kroniskt ökad järninlagring på grund av blodtransfusioner. Av de pediatrika patienterna var 52 i åldern 2 till 5 år. Till de bakomliggande tillstånden som krävde transfusionsbehandling hörde betatalassemi, sicklecellanemi och andra medfödda och förvärvade anemier (myelodysplastiska syndrom [MDS], Blackfan–Diamonds syndrom, aplastisk anemi och andra mycket sällsynta anemier).

Daglig behandling med deferasirox dispergerbar tablett i doser på 20 och 30 mg/kg i ett år hos vuxna och barn med frekventa transfusioner och med betatalassemi ledde till att indikatorer på totalt kroppsjärn gick ned. Sålunda minskade järnkonzentrationen i levern med omkring -0,4 respektive -8,9 mg Fe/g lever (biopsi, torr vikt (dw)) i genomsnitt, och serumferritin minskade med omkring -36 respektive -926 $\mu\text{g/l}$ i genomsnitt. Vid samma doser var kvoterna för järnutsöndringen: järnintaget 1,02 (vilket indikerar nettobalans för järn) respektive 1,67 (vilket indikerar nettobortskaffande av järn). Deferasirox medförde liknande behandlingssvar hos patienter med ökad järninlagring på grund av andra anemier. Dygnsdoser på 10 mg/kg (dispergerbar tablett) i ett år kunde bibehålla nivåerna för leverjärn och serumferritin och leda till nettobalans av järn hos patienter som får oregelbundna transfusioner eller som får utbytestransfusioner. Serumferritin som bestämdes vid månatliga kontroller återspeglade förändringar i järnkonzentrationen i levern, vilket tyder på att trender i serumferritinnivån kan användas för att följa terapivaret. Begränsade kliniska data (29 patienter med normal hjärtfunktion vid studiestart) från undersökning med MRT tyder på att behandling med deferasirox 10–30 mg/kg/dag (dispergerbar tablett) i 1 år också kan minska järnnivåerna i hjärtat (i genomsnitt

ökade MRT T2* från 18,3 till 23,0 millisekunder).

I den primära analysen av den jämförande pivotala studien hos 586 patienter med betatalassemi och transfusionsberoende järninlagring kunde man ej visa att deferasirox dispergerbar tablett inte var sämre än (non-inferiority) deferoxamin vid analys av hela patientgruppen. Det föreföll utifrån en posthoc analys av studien att subgruppen med patienter som hade leverjärnkonzentration ≥ 7 mg Fe/g torrsvikt behandlade med deferasirox dispergerbar tablett (20 och 30 mg/kg) eller deferoxamin (35 - ≥ 50 mg/kg), att kriterierna för non-inferiority uppnåddes. Däremot kunde hos patienter med järnkonzentration < 7 mg Fe/g torrsvikt i levern behandlade med deferasirox dispergerbar tablett (5 och 10 mg/kg) eller deferoxamin (20 - ≥ 35 mg/kg), inte non-inferiority fastställas beroende på oproportionerlig dosering av de två kelatkomplexbildarna. Denna obalans inträffade därför att patienter behandlade med deferoxamin tilläts kvarstå på den dos de hade innan studiestart även om den var högre än den i protokollet specificerade dosen. I denna pivotala studie deltog 56 patienter under 6 år, 28 av dem fick deferasirox dispergerbar tablett.

Det föreföll utifrån prekliniska och kliniska studier att deferasirox dispergerbara tabletter var lika verksamt som deferoxamin när det gavs i doser om 2:1 (d.v.s. en deferasirox dispergerbar tablett dos som är numeriskt hälften av deferoxamindosen). För deferasirox filmdragerade tabletter, kan ett dosförhållande på 3:1 antas (dvs. en dos av deferasirox filmdragerade tabletter är numeriskt en tredjedel av deferoxamindosen). Emellertid var inte denna dosrekommendation prospektivt utvärderad i den kliniska studien.

Hos patienter med olika typer av svår anemi eller sickelcellanemi, med leverjärnkonzentration ≥ 7 mg Fe/g torrsvikt, gavs deferasirox dispergerbar tablett i doser på upp till 20 och 30 mg/kg som ledde till en sänkning av leverjärnkonzentration och serumferritin som var jämförbar med vad som erhöles hos patienter med betatalassemi.

En placebokontrollerad randomiserad studie genomfördes på 225 patienter med MDS (Låg/Int-1 risk) och transfusionsberoende järninlagring. Resultaten av studien tyder på att deferasirox har en positiv inverkan på "event-free survival" (EFS, ett sammansatt resultatmått inkluderande icke-dödliga hjärt- eller leverhändelser) och serumferritinnivåer. Säkerhetsprofilen var överensstämmande med tidigare studier hos vuxna patienter med MDS.

I en 5-årig observationsstudie där 267 barn i åldern 2 till < 6 år (vid inskrivning) och medtransfusionsberoende hemosideros fick deferasirox, sågs ingen kliniskt betydelsefull skillnad i säkerhet- och tolerabilitetsprofilen för deferasirox jämfört med den vuxna och äldre pediatrika populationen. Detta inkluderar ökning av serumkreatinin > 33 % och över den övre gränsen för normalvärdet vid ≥ 2 på varandra följande tillfällen (3,1 %), och höjning av alaninaminotransferas (ALAT) mer än 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet (4,3 %). Enskilda händelser av ökning av ALAT och aspartat aminotransferas (ASAT) rapporterades i 20,0 % respektive 8,3 % av de 145 patienter som fullföljde studien.

I en studie för att utvärdera säkerheten av deferasirox filmdragerade och dispergerbara tabletter behandlades 173 vuxna och pediatrika patienter med transfusionsberoende talassemi eller myelodysplastiskt syndrom under 24 veckor. En jämförbar säkerhetsprofil för filmdragerade och dispergerbara tabletter observerades.

Hos patienter med icke transfusionsberoende talassemi och ökad järninlagring, utvärderades behandlingen med deferasirox dispergerbar tablett i en 1-årig, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie. Studien jämförde effekten av de två olika deferasirox dispergerbar tablettregimerna (startdoser på 5 och 10 mg/kg/dag, 55 patienter i varje arm) och av matchande placebo (56 patienter). Studien inkluderade 145 vuxna och 21 barnpatienter. De primära effektparametrarna var ändringen i leverjärnkonzentration (LIC) från baslinjen efter 12 månader med behandling. En av de sekundära effektparametrarna var ändringen av serumferritin mellan baslinjen och den fjärde/övre fjärdedelen. Vid startdoser på 10 mg/kg/dag, så gav deferasirox dispergerbara tabletter en minskning i indikatorer för totalt kroppsjärn. I genomsnitt, minskade leverjärnkonzentrationen med 3,80 mg Fe/g dw hos patienter som behandlats med deferasirox dispergerbar tablett (startdos 10 mg/kg/dag) och ökade

med 0,38 mg Fe/g dw hos patienter som behandlats med placebo ($p < 0,001$). I genomsnitt, minskade serumferritin med 222,0 $\mu\text{g/l}$ hos patienter som behandlats med deferasirox dispergerbara tabletter (startdos 10 mg/kg/dag) och ökade med 115 $\mu\text{g/l}$ hos patienter som behandlats med placebo ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Deferasirox filmdragerade tabletter har uppvisat högre biotillgänglighet jämfört med deferasirox dispergerbara tabletter. Efter anpassning av styrkan var den filmdragerade tabletten (360 mg) ekvivalent med den dispergerbara tabletten (500 mg) med avseende på den genomsnittliga arean under plasmakoncentrationskurvan (AUC) under fastebetingelser. C_{max} ökade med 30 % (90% KI: 20,3 % - 40,0 %); men en klinisk exponering/respons analys visade inga belägg för kliniskt relevanta effekter av en sådan ökning.

Absorption

Deferasirox (dispergerbar tablett) absorberas efter oral administrering med en mediantid till maximal plasmakoncentration (t_{max}) på omkring 1,5 till 4 timmar. Den absoluta biotillgängligheten (AUC) för deferasirox (dispergerbar tablett) är omkring 70 % jämfört med en intravenös dos. Den absoluta biotillgängligheten av beredningsformen filmdragerad tablett har inte fastställts. Biotillgängligheten för deferasirox filmdragerade tabletter var 36 % högre än den med dispergerbara tabletter.

En studie på föda-effekt som omfattade administrering av de filmdragerade tabletterna till friska frivilliga under fastebetingelser och med en fettsnål (fettinnehåll < 10 % av kalorierna) eller fettrik (fettinnehåll > 50 % av kalorierna) måltid indikerade att AUC och C_{max} minskade något efter en måltid med lågt fettinnehåll (med 11 % respektive 16 %). Efter en fettrik måltid steg AUC och C_{max} (med 18 % respektive 29 %). Ökningarna i C_{max} på grund av den ändrade beredningsformen och påverkan av en fettrik måltid kan vara additiva och därför rekommenderas att de filmdragerade tabletterna ska tas antingen på fastande mage eller tillsammans med en lätt måltid.

Distribution

Deferasirox är i mycket hög grad (99 %) bundet till plasmaproteiner, nästan uteslutande till serumalbumin, och har en liten distributionsvolym på ungefär 14 liter hos vuxna.

Metabolism

Glukuronidering är den främsta metaboliseringsvägen för deferasirox, med efterföljande utsöndring via gallan. Dekonjugering av glukuronider i tarmen och efterföljande återupptag (enterohepatisk recirkulation) är ett sannolikt förlopp: i en studie på friska frivilliga resulterade administrering av kolestyramin efter en enkeldos deferasirox i en 45 % minskning i exponering (AUC) av deferasirox.

Deferasirox genomgår huvudsakligen glukuronidering med UGT1A1 och i mindre utsträckning med UGT1A3. CYP450-katalyserad (oxidativ) metabolism av deferasirox förefaller vara av mindre betydelse hos människa (omkring 8 %). Ingen inhibition av deferasiroxmetabolismen av hydroxiurea observerades *in vitro*.

Eliminering

Deferasirox och dess metaboliter utsöndras främst i feces (84 % av dosen). Den renala utsöndringen av deferasirox och dess metaboliter är mycket liten (8 % av dosen). Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) varierade mellan 8 och 16 timmar. Transportproteinerna MRP2 och MXR (BCRP) är involverade i utsöndringen av deferasirox via gallan.

Linjäritet/icke-linjäritet

C_{max} och $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ för deferasirox ökar i det närmaste linjärt med dosen under steady-stateförhållanden. Vid upprepad dosering ökade exponeringen med en ackumuleringsfaktor av 1,3 till 2,3.

Patientkaraktäristika

Pediatrik population/patienter

Den totala exponeringen hos ungdomar (12 till ≤ 17 år) och barn (2 till < 12 år) för deferasirox efter en- och flera doser var lägre än för vuxna patienter. Hos barn yngre än 6 år var exponeringen omkring

50 % lägre än för vuxna. Eftersom doseringen är individuellt anpassad mot bakgrund av behandlingssvaret förväntas detta inte ha några kliniska konsekvenser.

Kön

Kvinnor har något lägre clearance (med 17,5 %) för deferasirox jämfört med män. Eftersom doseringen är individuellt anpassad mot bakgrund av behandlingssvaret förväntas detta inte ha några kliniska konsekvenser.

Äldre patienter

Farmakokinetiken för deferasirox har inte studerats hos äldre patienter (65 år eller äldre).

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Farmakokinetiken för deferasirox har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiken för deferasirox påverkades inte av levertransaminasnivåer på upp till 5 gånger den övre gränsen för normalområdet.

I en klinisk studie med enkeldoser på 20 mg/kg deferasirox dispergerbara tabletter ökade den genomsnittliga exponeringen med 16 % hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) och med 76 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) jämfört med patienter med normal leverfunktion. Genomsnittligt C_{max} för deferasirox hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion ökade med 22 %. Exponeringen ökade 2,8-faldigt hos en patient med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. De huvudsakliga fynden var njurtoxicitet och linsgrumling (katarakt). Liknande resultat observerades hos nyfödda och unga djur. Njurtoxiciteten anses främst bero på järndeprivation hos djur som inte sedan tidigare hade ökad järninlagring.

Test av gentoxicitet *in vitro* var negativa (Ames test, kromosomavvikelsestest) medan deferasirox i letala doser orsakade bildning av mikrokärnor *in vivo* i benmärgen men inte i levern hos råttor utan ökad järninlagring. Inga sådana effekter observerades hos råttor som i förväg fått ökad järninlagring. Deferasirox var inte karcinogent när det gavs till råttor i en 2-årsstudie och transgena p53+/- heterozygota möss i en 6-månaders studie.

Potentialen för reproduktionstoxicitet bedömdes hos råttor och kaniner. Deferasirox var inte teratogent men gav upphov till ökad frekvens av skelettvariationer och dödfödda ungar hos råttor i höga doser, vilka var starkt toxiska för moderdjur utan ökad järninlagring. Deferasirox hade inga andra effekter på fertilitet eller reproduktion.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Povidon

Poloxamer

Natriumstärkelseglykolat

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Talk (E553b)
Indigokarmin-aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning

Aluminiumfolie och kallformad blisterfolie eller aluminiumfolie och transparent PVC/PVdC -film.
Enhetsförpackningar innehållande 30 eller 90 filmdragerade tabletter

Burkförpackning

Vit, ogenomskinlig, rund HDPE burk med silikagelbehållare inuti burken och förseglad med induktionsförseglat barnskyddande lock, som innehåller 30 filmdragerade tabletter. Burkarna packas i kartong.

Storpack

Vit, ogenomskinlig, rund HDPE burk med silikagelbehållare inuti burken och förseglad med induktionsförseglat skruvlock, som innehåller 1000 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31,
82194 Gröbenzell,
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

90 mg: 38282
180 mg: 38283
360 mg: 38284

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.10..2021