

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Deferasirox Orifarm 90 mg kalvopäällysteiset tabletit
Deferasirox Orifarm 180 mg kalvopäällysteiset tabletit
Deferasirox Orifarm 360 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Deferasirox Orifarm 90 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi tabletti sisältää 90 mg deferasiroksia.

Deferasirox Orifarm 180 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi tabletti sisältää 180 mg deferasiroksia.

Deferasirox Orifarm 360 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi tabletti sisältää 360 mg deferasiroksia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Deferasirox Orifarm 90 mg kalvopäällysteistä tablettia
Vaaleansininen, pitkulainen, kalvopäällysteinen ja viistoreunainen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”L” ja toisella ”663”. Tabletin koko noin 10 x 4 mm.

Deferasirox Orifarm 180 mg kalvopäällysteistä tablettia
Keskisininen, pitkulainen, kalvopäällysteinen ja viistoreunainen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”L” ja toisella ”664”. Tabletin koko noin 13 x 5 mm.

Deferasirox Orifarm 360 mg kalvopäällysteistä tablettia
Tummansininen, pitkulainen, kalvopäällysteinen ja viistoreunainen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”L” ja toisella ”665”. Tabletin koko noin 17 x 7 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Deferasirox Orifarm 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 Orifarm on tarkoitettu käytettäväksi verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen hoitoon myös silloin kun deferoksamiinihoito on kontraindikoitu tai riittämätön seuraavissa potilasryhmissä:

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

Deferasirox Orifarm on tarkoitettu käytettäväksi myös kelaatiohoitoa vaativan raudan liikavarastoitumisen hoitoon 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talasemia (non-transfusion-dependent thalassaemia), kun deferoksamiinihoito on vasta-aiheinen tai riittämätön.

4.2 Annostus ja antotapa

Deferasirox Orifarm-hoidon tulee 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 jo kehittynyttä raudan liikavarastoitumista.

Kelaatiohoidon aikana tulee 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 potilaan hoito vaihdetaan dispergoituvista tableteista kalvopäällysteisiin tabletteihin, tulee hänen annoksensa olla kalvopäällysteisillä tableteilla 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- pitoisuus
Aloitusannos	14 mg/kg/vrk	20 mg/kg/vrk	20 PRBC-yksikön (noin 100 ml/kg) jälkeen	>1 000 µg/l
Vaihtoehtoi- set aloitus-annokset	21 mg/kg/vrk	30 mg/kg/vrk	PRBC-annokset >14 ml/kg/kk (aikuisella noin >4 yksikköä/kk)	
	7 mg/kg/vrk	10 mg/kg/vrk	PRBC-annokset <7 ml/kg/kk (aikuisella noin <2 yksikköä/kk)	
Potilaat, joiden tila pysyy hyvin hallinnassa deferoksa- miinilla	Kolmasosa deferoksamiini- annoksesta	Puolet deferoksamiini- annoksesta		
Seuranta				Kuukausittain
Tavoite- pitoisuus				500-1 000 µg/l

Suurentaminen			
Annoksen muuttaminen (3-6 kuukau-den välein)	3,5-7 mg/kg/vrk Enintään 28 mg/kg/vrk	5-10 mg/kg/vrk Enintään 40 mg/kg/vrk	>2 500 µg/l
Pienentäminen			
	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	<2 500 µg/l
	- Kun tavoite on saavutettu		500-1 000 µg/l
	28 mg/kg/vrk	40 mg/kg/vrk	
Enimmäisannos			
Hoidon keskeyttämistä harkittava	<500 µg/l		

Aloitusannos

Deferasirox Orifarm-valmisteeseen 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 saavat myös 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 pysyy jo hyvin hallinnassa deferoksamiinihoidolla, voidaan harkita Deferasirox Orifarm-valmisteeseen 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 Orifarm-valmistetta). Jos vuorokausiannokseksi tulee 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 ferritiinipitoisuutta on aiheellista seurata kerran kuukaudessa, ja Deferasirox Orifarm-annosta tulee muuttaa tarvittaessa 3-6 kuukauden välein seerumin ferritiinipitoisuuksien perusteella. Annosta voidaan muuttaa 3,5-7 mg/kg kerrallaan, ja annosmuutokset tulee sovittaa potilaan vasteeseen ja hoitotavoitteisiin (elimistön rautavarastojen ylläpito tai pienentäminen). Jos potilaan tila ei ole riittävästi hallinnassa annoksella 21 mg/kg (esim. seerumin ferritiinipitoisuus on jatkuvasti yli 2 500 µg/l eikä sen alenemisesta ole ajan mittaan viitteitä), voidaan harkita enintään annoksen 28 mg/kg antamista. Dispergoituvilla deferasiroksitableteilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa pitkän aikavälin tehosta ja turvallisuudesta annoksella yli 30 mg/kg on tällä hetkellä vähän (264 potilaan tilaa on seurattu keskimäärin 1 vuoden ajan annosnoston jälkeen). Jos hemosideroosi on enintään annoksilla 21 mg/kg annetulla hoidolla vain hyvin heikosti hallinnassa, tilaa ei välttämättä saada tyydyttävästi hallintaan suurentamalla annosta edelleen (enintään annokseen 28 mg/kg), vaan 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).

Kun potilas saa hoitoa annosta 21 mg/kg suuremmilla annoksilla, annoksen pienentämistä 3,5-7 mg/kg kerrallaan on harkittava sen jälkeen, kun potilaan tila on saatu hallintaan (esim. seerumin ferritiinipitoisuus on jatkuvasti alle 2 500 µg/l ja pienenee ajan mittaan). Jos potilaan seerumin ferritiinipitoisuus on saatu tavoitepitoisuuteen (tavallisesti 500-1 000 µg/l), annoksen pienentämistä

3,5-7 mg/kg kerrallaan on harkittava, jotta ferritiinipitoisuus pysyy tavoitteeksi asetetussa pitoisuusvälissä ja liiallisen kelaation riski voidaan minimoida. Jos seerumin ferritiinipitoisuus laskee toistuvasti alle tason 500 mikrog/l, on harkittava hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.4).

Verensiirroista riippumaton talassemia

Kelaatiohoito tulee aloittaa ainoastaan, 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 tulee käyttää aina kun mahdollista. Kelaatiohoidon aikana tulee noudattaa varovaisuutta liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi kaikilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Kalvopäällysteisillä deferasioksitableteilla on suurempi hyötyosuus kuin dispergoituvilla deferasioksitableteilla (ks. kohta 5.2). Jos potilaan hoito vaihdetaan dispergoituvista tableteista kalvopäällysteisiin tabletteihin, tulee hänen annoksensa olla kalvopäällysteisillä tableteilla 30 % pienempi kuin dispergoituvilla tableteilla (pyöristettynä lähimpään määrään kokonaisia tabletteja).

Eri lääkekuurojen toisiaan vastaavat annokset on esitetty alla olevassa taulukossa.

Taulukko 2 Suositusannokset verensiirroista riippumattoman talassemian hoidossa

	Kalvopäällysteiset tabletit/rakeet	Dispergoituvat tabletit	Maksan rautapitoisuus (LIC)*		Seerumin ferritiini- pitoisuus
Aloituseros	7 mg/kg/vrk	10 mg/kg/vrk	≥ 5 mg Fe/g dw	tai	> 800 μ g/l
Seuranta					Kuukau- sittain
Annoksen muuttaminen (3-6 kuukau- den välein)	Suurentaminen				
	3,5-7 mg/kg/vrk	5-10 mg/kg/vrk	≥ 7 mg Fe/g dw	tai	$> 2\ 000$ μ g/l
	Pienentäminen				
	3,5-7 mg/kg/vrk	5-10 mg/kg/vrk	< 7 mg Fe/g dw	tai	$\leq 2\ 000$ μ g/l
Enimmäis- annos	14 mg/kg/vrk	20 mg/kg/vrk			
	7 mg/kg/vrk	10 mg/kg/vrk			
	Aikuiset		ei arvioitu	ja	$\leq 2\ 000$ μ g/l
	Pediatriiset potilaat				
Hoidon keskeytys			< 3 mg Fe/g dw	tai	< 300 μg/l
Hoidon uusiminen	Ei suositella				

*LIC on suositeltu menetelmä raudan liikavarastoitumisen toteamiseen.

Aloituseros

Deferasirox Orifarm-valmisteen suositeltu aloituseros on 7 mg/kg/vrk potilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia.

Annoksen muuttaminen

Seerumin ferritiinipitoisuutta on aiheellista seurata kerran kuukaudessa potilaan hoitovasteen arvioimiseksi ja liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi (ks. kohta 4.4). Annoksen nostoa 3,5-7 mg/kg kerrallaan tulee harkita 3-6 kuukauden välein, jos potilas sietää hoitoa hyvin ja maksan rautapitoisuus on ≥ 7 mg Fe kuivapainogrammaa kohti tai seerumin ferritiini pysyvästi > 2000 mikrog/l, eikä osoita laskevaa trendiä. Yli 14 mg/kg annoksia ei suositella, koska tätä suuremmista annoksista ei ole kokemusta verensiirroista riippumattomasta talasemiasta sairastavilla potilailla.

Potilailla, joiden maksan rautapitoisuutta ei ole mitattu ja seerumin ferritiini on ≤ 2000 mikrog/l, annos ei saa olla yli 7 mg/kg.

Potilaille, joiden annos on nostettu >7 mg/kg, suositellaan annoksen laskemista tasolle 7 mg/kg tai alle, kun maksan rautapitoisuus on <7 mg Fe kuivapainogrammaa kohti tai seerumin ferritiini on ≤2000 mikrog/l.

Hoidon lopettaminen

Kun hyväksyttävä elimistön rautataso (maksan rautapitoisuus <3 mg Fe kuivapainogrammaa kohti tai seerumin ferritiini <300 mikrog/l) on saavutettu, hoito tulee lopettaa. Tietoja uusintahoidosta niillä potilailla, joiden elimistöön kertyy uudelleen rautaa hyväksyttävän rautatason saavuttamisen jälkeen, ei ole saatavilla. Tämän vuoksi uusintahoitoa ei voida suositella.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

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

Pediatriset 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 on otettava huomioon annosta laskettaessa.

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

Verensiirroista riippumaton talassemia:

Verensiirroista riippumatonta talasemiaa sairastavien lapsipotilaiden annos ei saa olla yli 7 mg/kg. Näillä potilailla maksan rautapitoisuuden ja seerumin ferritiinin tarkempi seuranta on välttämätöntä liiallisen kelaation välttämiseksi (ks. kohta 4.4). Kuukausittaisen seerumin ferritiinin seurannan lisäksi maksan rautapitoisuus tulee 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. Sen käyttö on kontraindikoitu, jos potilaan arvioitu seerumin kreatiniinin puhdistuma on < 60ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Deferasiroksia ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh –luokka C). Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh –luokka B) sairastavien potilaiden annoksen tulee olla huomattavasti pienempi, ja sitä tulee asteittain nostaa 50 %:n tasolle saakka (ks. kohdat 4.4 ja 5.2), ja deferasiroksia tulee antaa varoen näille potilaille. Kaikkien potilaiden maksan toimintaa tulisi seurata ennen hoitoa, kahden viikon välein ensimmäisen kuukauden aikana ja siitä lähtien kuukausittain (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit niellään kokonaisina pienen vesimäärän kera. Jos potilas ei kykene nielemään tabletteja kokonaisina, kalvopäällysteiset tabletit voi myös murskata ja annostella jauheen muodossa pehmeän ruoan (esim. jogurtin tai omenasoseen) päälle siroteltuna. Annos on otettava välittömästi ja kokonaan. Sitä ei saa säästää tulevia antokertoja varten.

Tabletit otetaan kerran päivässä, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Tabletit voi ottaa joko tyhjään mahaan tai kevyen aterian yhteydessä (ks. kohdat 4.5 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 on arvioitu seerumin kreatiniinin puhdistuma alle <60 ml/min.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaistoiminta

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

Kliinisissä tutkimuksissa tavattiin noin 36 prosentilla potilaista seerumin kreatiniinin nousua (>33 %) ainakin kahdessa peräkkäisessä mittauksessa. Kreatiniini kohosi joskus normaalialueen yläpuolelle. Tämä oli annoksesta riippuvaista. 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 stabiiloituminen. Deferasiroksin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu akuutteja munuaisten vajaatoimintatapauksia (ks. kohta 4.8). Markkinoille tulon jälkeen joissakin tapauksissa munuaistoiminnan huononeminen on johtanut munuaisten vajaatoimintaan vaatien tilapäisen tai jatkuvan dialyysin.

Seerumin kreatiniinin kohoamisen syytä ei ole toistaiseksi määritelty. Siksi erityistä huomiota tulee kiinnittää 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 aikuisille). Vaikka munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten ei havaittu lisääntyneen, kun dispergoituvien deferasiroksitablettien annos suurennettiin kliinisissä tutkimuksissa annosta 30 mg/kg suuremmaksi, munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten riskin suurenemista ei voida sulkea pois kalvopäällysteisten tablettien yli 21 mg/kg annosten käytön yhteydessä.

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 **tulee seurata ennen hoidon aloittamista, viikoittain ensimmäisen kuukauden aikana Deferasirox Orifarm-hoidon aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen (mukaan lukien lääkemuodon vaihtaminen) ja sen jälkeen kerran kuukaudessa.** Komplikaatioiden riski voi olla tavallista suurempi, jos potilaalla on entuudestaan munuaissairauksia tai hän saa munuaistoimintaa lamaavia lääkkeitä. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava, jos potilaalle kehittyy ripulia tai oksentelua.

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

Markkinoille tulon jälkeen deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu vaikeita munuaistubulustautitapauksia (kuten Fanconin oireyhtymää) ja munuaisten vajaatoimintaa, joihin on liittynyt tajunnan muutoksia hyperammonemiaan liittyvän enkefalopatian yhteydessä. Tapauksia on ilmoitettu enimmäkseen lapsilla. On suositeltavaa ottaa huomioon hyperammonemiaan liittyvä enkefalopatia ja mitata ammoniakkipitoisuudet, jos potilaalle kehittyy selittämättömiä psyykkisen tilan muutoksia Deferasirox Orifarm-hoidon aikana.

Taulukko 3 Annoksen säätäminen ja hoidon keskeytys munuaistoiminnan muutosten vuoksi

	Seerumin kreatiniini		Kreatiniinipuhdistuma
Ennen hoidon aloitusta	Kahdesti (2x)	ja	Kerran (1x)
Hoito vasta-aiheinen			<60 ml/min
Seuranta			
- Ensimmäinen kuukausi hoidon aloittamisesta tai annoksen muuttamisesta (mukaan lukien lääkemuodon vaihtaminen))	Viikoittain	ja	Viikoittain
- Tämän jälkeen	Kuukausittain	ja	Kuukausittain
Vuorokausiannosta on pienennettävä 7 mg/kg/vrk (kalvopäällysteiset tabletit), jos seuraavat munuaisparametrit todetaan kahden peräkkäisen käynnin yhteydessä, eikä arvojen taustalla ole muita syitä			
Aikuiset potilaat	>33 % korkeampi kuin ennen hoidon aloittamista todettu keskiarvo	ja	Laskee <LLN-arvon* (<90 ml/min)
Pediatriiset potilaat	>potilaan iänmukaisen ULN-arvon**	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 annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen on kliinisesti perusteltua:

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

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

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

- seerumin kreatiniinin pysymistä merkitsevästi koholla ja
- jatkuva poikkeavuus jonkin toisen munuaismarkkerin osalta (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 Orifarm-hoidon aikana. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava, jos potilaalla ilmenee volyymivajetta aiheuttavia tapahtumia (kuten ripulia tai oksentelua). 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. Mahdollisuutta, että deferasiroksi on vaikuttanut tilanteeseen tai pahentanut sitä, 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 Orifarm-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 Orifarm-valmistetta ei suositella potilaille joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh –luokka C) (ks. kohta 5.2).

Taulukko 4 Turvallisuusseurantasuosittelujen yhteenveto

Tutkimus	Tiheys
Seerumin kreatiniini	Kahdesti ennen hoitoa. Viikoittain ensimmäisen kuukauden aikana hoidon aloittamisen tai annosmuutoksen (mukaan lukien lääke muodon vaihtaminen) jälkeen. Tämän jälkeen kerran kuukaudessa.
Kreatiniinipuhdistuma ja/tai plasman kystatiini C	Ennen hoitoa. Viikoittain ensimmäisen kuukauden aikana hoidon aloittamisen tai annosmuutoksen (mukaan lukien lääke muodon vaihtaminen) jälkeen. Tämän jälkeen kerran kuukaudessa.
Proteinuria	Ennen hoitoa. Tämän jälkeen kerran kuukaudessa
Munuaistubulustoiminnan muut merkkiaineet (kuten glukosuria diabetesta sairastamattomilla ja alhaiset seerumin kalium-, fosfaatti-, magnesium- tai	Tarvittaessa.

uraattitasot, fosfaturia, aminoasiduria)	
Seerumin transaminaasit, bilirubiini, alkalinen fosfataasi	Ennen hoitoa. Joka toinen viikko ensimmäisen hoitokuukauden ajan. Tämän jälkeen kerran kuukaudessa.
Kuulo- ja silmätutkimukset	Ennen hoitoa. Tämän jälkeen vuosittain.
Paino, pituus ja sukupuolinen kehitys	Ennen hoitoa. Lapsipotilaiden kohdalla vuosittain.

Deferasirox Orifarm-hoidon 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 Deferasirox Orifarm-hoitoa ei suositella näille potilaille.

lääkkäiden 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 Deferasirox Orifarm-hoitoa tulee seurata tarkoin haittavaikutusten havaitsemiseksi ja rautakuorman seuraamiseksi lapsipotilailla. Lisäksi ennen Deferasirox Orifarm-hoidon aloittamista lapsilla, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia ja joiden rautakuorma on erityisen suuri, tulee ottaa huomioon että pitkäaikaisen altistuksen seurauksia näillä potilailla ei tällä hetkellä tunneta.

Ruoansulatuskanavaan liittyvät häiriöt

Deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla, myös lapsilla ja nuorilla, on ilmoitettu yläruoansulatuskanavan haavaumia ja verenvuotoja. Joillakin potilailla on havaittu useita haavaumia (ks. kohta 4.8). Myös tapauksia, joissa haavaumiin on komplikaationa liittynyt ruoansulatuskanavan perforaatio, on raportoitu. Lisäksi etenkin iäkkäillä potilailla, joilla on ollut pahanlaatuinen verisairaus ja/tai alhainen trombosyyttimäärä, on raportoitu kuolemaan johtaneita ruoansulatuskanavan verenvuotoja. Lääkärin ja potilaiden tulee pitää ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuotojen mahdollisuus mielessä Deferasirox Orifarm-hoidon aikana ja seurata tilannetta niiden oireiden ja löydösten varalta. Jos potilaalle kehittyy ruoansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, Deferasirox Orifarm-hoito tulee keskeyttää ja hänelle tulee järjestää nopeasti lisäarviointeja ja hoitoa. Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla jotka käyttävät Deferasirox Orifarm-valmistetta samanaikaisesti valmisteen kanssa joiden tiedetään mahdollisesti aiheuttavan haavaumia, kuten NSAID-lääkkeet, kortikosteroidit, tai peroraaliset bisfosfonaatit, antikoagulanttihoitoa saavilla potilailla sekä potilailla, joiden trombosyyttimäärä on alle 50 000/mm³ (50 x 10⁹/l) (ks. kohta 4.5).

Iho-oireet

Deferasiroksihoitoon aikana voi esiintyä ihottumaa. Ihottumat häviävät useimmiten itsestään. Jos hoidon keskeyttäminen on tarpeen, hoito voidaan aloittaa ihottuman hävittyä uudelleen pienemmillä annoksilla, minkä jälkeen annosta vähitellen suurennetaan. Vaikeissa tapauksissa potilaalle voidaan antaa hoidon uudelleenaloittamisen yhteydessä lyhyen aikaa steroideja suun kautta. Vaikeita ihohaittoja, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja lääkkereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS), on ilmoitettu. Nämä ihohaitat voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan. Jos jotakin vaikeaa ihohaittaa epäillään, Deferasirox Orifarm-hoito 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, Deferasirox Orifarm-hoito tulee lopettaa ja aloittaa asianmukaiset lääketieteelliset hoitotoimet. Anafylaktisen sokin riskin vuoksi

Deferasirox Orifarm-hoitoa ei pidä aloittaa uudestaan potilaille, joille on kehittynyt yliherkkyysoireyksiä (ks. kohta 4.3).

Näkö ja kuulo

Kuulohäiriöitä (kuulon heikkenemistä) ja näköhäiriöitä (mykiönsamentumat) on raportoitu (ks. kohta 4.8). Potilaan kuulon ja näön tutkimusta (myös silmänpohjan tähytys) suositellaan ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin tämän jälkeen (12 kuukauden välein). Jos häiriöitä havaitaan hoidon aikana, voidaan harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä.

Veren häiriöt

Deferasiroksihoitoa saavilla potilailla on markkinoille tulon jälkeen on 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 osaa ei kuitenkaan voida sulkea pois. Hoidon keskeyttämistä tulee harkita potilaille, joille kehittyy 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 µg/l (verensiirroista johtuvassa raudan liikavarastoitumisessa) tai alle 300 µg/l (verensiirroista riippumattomassa talassemiaassa), on harkittava hoidon keskeyttämistä.

Seerumin kreatiinipitoisuus, seerumin ferritiinipitoisuus ja seerumin transaminaasiarvot tulee 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, tulee potilaiden painoa, pituutta ja sukupuolista kehitystä kuitenkin seurata yleisluontoisena varotoimena ennen hoidon aloittamista sekä säännöllisin väliajoin (12 kuukauden välein).

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Deferasiroksihoitoon 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} suurenee (29 %), kun valmiste otetaan runsasrasvaisen aterian yhteydessä. Deferasirox Orifarm tulee ottaa joko tyhjään mahaan tai kevyen aterian yhteydessä, mieluiten samaan aikaan joka päivä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Aineet, jotka saattavat vähentää systeemistä altistusta deferasiroksille

Deferasiroksin metabolia on riippuvainen UGT (UDP-glukuronyylitransferaasi)-entsyymeistä. Tutkimuksessa jossa annettiin terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti deferasiroksia (30 mg/kg kerta-annoksena dispergoituvien tablettien muodossa) ja voimakkaasti UGT-entsyymejä indusoivaa lääkeainetta rifampisiinia (600 mg/päivässä toistuvasti), johti deferasiroksin altistuksen vähenemiseen 44 % (90 % luottamusväli: 37 % - 51 %). Siksi samanaikainen käyttö UGT-entsyymejä voimakkaasti indusoivien lääkeaineiden kanssa (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali tai ritonaviiri) saattaa johtaa Deferasirox Orifarm-valmisteen tehon vähenemiseen. Potilaiden seerumin

ferritiinipitoisuutta tulee seurata yhteiskäytön aikana ja sen jälkeen, ja Deferasirox Orifarm-annosta tulee muuttaa tarvittaessa.

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

Yhteisvaikutukset midatsolaamin ja muiden CYP3A4:n kautta metaboloituvien aineiden kanssa

Tutkimuksessa jossa annettiin terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti deferasirokestia dispergoituvina tabletteina ja midatsolaamia (CYP3A4 koesubstraatti), johti midatsolaamin altistuksen vähenemiseen 17 % (90 % luottamusväli: 8 % - 26 %). Kliinisessä tilanteessa tämä vaikutus saattaa korostua. Mahdollisen tehon vähenemisen takia, pitäisi noudattaa varovaisuutta kun Deferasirox Orifarm yhdistetään aineisiin jotka metaboloituvat CYP3A4 kautta (esim. siklosporiini, simvastatiini, hormoniehkäisyvalmisteet, bepridiili, ergotamiini).

Yhteisvaikutukset repaglinidin ja muiden CYP2C8:n kautta metaboloituvien aineiden kanssa

Tutkimuksessa jossa annettiin terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti deferasirokestia, CYP2C8 inhibiittori (30 mg/kg päivittäin, dispergoituvien tablettien muodossa) repaglinidin kanssa, CYP2C8 substraatti, annettuna 0,5 mg kerta-annoksena, suureni repaglinidin kokonaisaltistuminen (AUC) 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 0,5 mg repaglinidia suuremmilla annoksilla, yhteiskäyttöä Deferasirox Orifarm-valmisteen ja repaglinidin kanssa tulee välttää. Jos yhteiskäyttö vaikuttaisi tarpeelliselta, tulee suorittaa huolellista kliinistä ja verensokeriarvojen seurantaa (ks. kohta 4.4). Yhteisvaikutusta deferasirokestia ja muiden CYP2C8-substraattien kuten paklitakselin kesken ei voida sulkea pois.

Yhteisvaikutukset teofylliinin ja muiden CYP1A2:n kautta metaboloituvien aineiden kanssa

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä suoritettussa tutkimuksessa CYP1A2:n estäjä deferasirokestia (toistuvat, 30 mg/kg/vrk suuruiset annokset dispergoituvien tablettien muodossa) 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 Deferasirox Orifarm-valmisteen ja teofylliinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos Deferasirox Orifarm-valmistetta ja teofylliiniä käytetään samanaikaisesti, on harkittava teofylliinipitoisuuksien seurantaa ja teofylliiniannoksen pienentämistä. Yhteisvaikutuksia deferasirokestia ja muiden CYP1A2:n substraattien välillä ei voida poissulkea. Aineita, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP1A2:n kautta ja joilla on kapea terapeutinen indeksi (esim. klotsapiini, tizanidiini), koskevat samat suositukset kuin teofylliiniä.

Muuta tietoa

Deferasirokestia ja alumiinia sisältävien antasidien samanaikaista käyttöä koskevia tutkimuksia ei ole tehty. Deferasirokestia on pienempi affiniteetti alumiiniin kuin rautaan, mutta on kuitenkin suositeltavaa, että Deferasirox Orifarm-valmistetta ei oteta yhdessä alumiinia sisältävien antasidien kanssa.

Maha-suolikanavan haavaumia mahdollisesti aiheuttavien lääkkeiden, kuten NSAID-valmisteiden (asetyylisalisyylihappo korkeina annoksina), kortikosteroidien tai oraalisten bisfosfonaattien, samanaikainen anto deferasirokestia-valmisteen kanssa saattaa lisätä ruoansulatuskanavaan kohdistuvaa toksisuutta (ks. kohta 4.4). Deferasirokestia-valmisteen yhteiskäyttö antikoagulanttien kanssa saattaa myös lisätä ruoansulatuskanavan verenvuotoriskiä. Tiivis kliininen seuranta on välttämätöntä, kun deferasirokestia käytetään yhdessä näiden valmisteiden kanssa.

Deferasirokestia 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

Deferasiroksin 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.

Varotoimen suositellaan, ettei Deferasirox Orifarm-valmistetta käytetä raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Deferasiroksi voi huonontaa hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. Kohta 4.5). Hedelmällisessä iässä olevien naisten suositellaan käyttävän ei-hormonaalista ehkäisyvaihtoehtoa tai lisäehkäisyä Deferasirox Orifarm-hoidon aikana.

Imetys

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

Deferasiroksivalmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Harvinaisena haittavaikutuksena voi esiintyä huimausta. Tällöin potilaiden tulee noudattaa varovaisuutta ajaessaan 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 kreatiniinipitoisuuden nousua todettiin noin 36 %:lla potilaista, joskin pitoisuudet pysyivät useimmilla potilailla normaaliarvojen rajoissa. Keskimääräisen kreatiniinipuhdistuman laskua on todettu ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä pediatriasilla että aikuisilla beetatalassemiapotilailla, joilla on raudan liikavarastoitumista, mutta on olemassa näyttöä siitä, ettei puhdistuma enää laske enempää seuraavien hoitovuosien aikana. Maksan transaminaasiarvojen nousua on raportoitu. Munuaisten ja maksan toiminta-arvojen suunnitelmallista turvallisuusseuranta suositellaan. Kuuloon (kuulon heikkeneminen) tai näköön (mykiöiden samentumat) liittyviä häiriöitä esiintyy melko harvoin, ja näiden aistien toiminnan vuosittaista tarkastusta suositellaan myös (ks. Kohta 4.4).

Deferasiroksivalmistetta käytettäessä on ilmoitettu vaikeita ihohaittoja, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysia 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 arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5 Haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Tuntematon	Pansytopenia ¹ , trombosytopenia ¹ , anemian paheneminen ¹ , neutropenia ¹
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, mahaava (joita saattaa olla useita), pohjukaissuolihaava, mahakatarri
	Harvinainen	Ruokatorven tulehdus
	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 kudος	Yleinen	Ihottuma, kutina
	Melko harvinainen	Pigmenttihäiriöt
	Harvinainen	Lääkerekätkö, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)
	Tuntematon	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ¹ , yliherkkyysoireyhtymä ¹ , nokkosihottuma ¹ , erythema multiforme ¹ , alopesia ¹ , toksinen epidermaalinen nekrolyysi ¹
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	Kohonnut veren kreatiniiniarvo
	Yleinen	Proteinuria
	Melko harvinainen	Munuaistiehyiden toimintahäiriö ² (hankinnainen Fanconin oireyhtymä), glukosuria

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	Tuntematon	Akuutti munuaisten vajaatoiminta ^{1,2} , tubulointerstitiaalinen nefriitti ¹ , munuaiskivitauti ¹ , munuaistubulusten nekroosi ¹
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	Kuume, turvotus, väsymys

- 1 Valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset. Tiedot on saatu spontaaneista ilmoituksista, 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 ilmoitettu.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

Retrospektiivisessä meta-analyysissä, jossa oli mukana 2 102 aikuista ja pediatria dispergoituvilla deferasiroksitableteilla hoidettua beetatalassemiapotilasta, joilla oli verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista, todettiin kreatiniinipuhdistuman heikentyneen ensimmäisen hoitovuoden aikana keskimäärin 13,2 % aikuisilla (95 % luottamusväli: -14,4 % - -12,1 %; n = 935) ja 9,9 % pediatriailla (95 % luottamusväli: -11,1 % - -8,6 %; n = 1 142) potilailla. Tutkimuksista kaksi oli satunnaistettuja ja neljä avoimia. Tutkimukset kestivät enintään 5 vuotta. Kreatiniinipuhdistuma ei enää laskenut em. enempää niillä 250 potilaalla, joita seurattiin aina 5 vuoteen asti.

Kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on verensiirroista riippumaton talasemia

Vuoden kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui potilaita, joilla oli verensiirroista riippumaton talasemia ja raudan liikavarastoitumista (annostus 10 mg/kg/vrk dispergoituvien tablettien muodossa), yleisimmät tutkimuslääkkeeseen liittyvät haittatapahtumat olivat ripuli (9,1 %), ihottuma (9,1 %) ja pahoinvointi (7,3 %). Poikkeavia seerumin kreatiniiniarvoja raportoitiin 5,5 %:lla potilaista ja poikkeavaa kreatiniinipuhdistumaa 1,8 %:lla. Maksan transaminaasiarvojen nousua yli kaksinkertaisiksi suhteessa lähtötasoon tai viisinkertaisiksi suhteessa normaaliarvojen ylärajaan raportoitiin 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-haittatasapainon 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. 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 alenemistä seerumissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tutkimuksessa, jossa arvioitiin rautatasapainoa ja -aineenvaihduntaa talassemiapotilailla, joilla oli raudan liikavarastoitumista, 10 mg/kg/vrk annos deferasiroksia (dispergoituvien tablettien muodossa) aiheutti keskimäärin 0,119 mg Fe nettoerityksen painokiloa kohti vuorokaudessa. Annoksella 20 mg/kg/vrk (dispergoituvien tablettien muodossa) raudan keskimääräinen nettoeritys vuorokaudessa oli 0,329 mg/kg ja annoksella 40 mg/kg/vrk (dispergoituvien tablettien muodossa) 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 synnynnäiset 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 pieni 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 pieni 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 eli raudan nettomäärä pysyi tasapainossa. Annoksella 30 mg/kg/vrk vastaava suhde oli 1,67 eli raudan nettomäärä pieni. Deferasiroksi vaikutti samalla tavalla myös muita anemioita sairastaviin potilaisiin, joilla oli raudan liikavarastoitumista. Kun potilaat saivat 10 mg/kg/vrk (dispergoituvien tablettien muodossa) valmistetta päivässä yhden vuoden ajan, maksan rauta-arvot ja seerumin ferritiinipitoisuudet pysyivät samoina. Annos piti elimistön nettorautamäärän tasapainossa 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 (dispergoituvien tablettien muodossa) voi myös vähentää sydämen rautapitoisuutta (MRI T2* nousi keskimäärin 18,3 millisekunnista 23,0 millisekuntiin).

Vertailevan avaintutkimuksen, johon osallistui 586 verensiirroista johtuvasta raudan liikavarastoitumisesta kärsivää beetatalassemiapotilasta, pääanalyysi ei osoittanut, että deferasiroksi dispergoituvien tablettien muodossa olisi ollut yhdenvertainen (non-inferior) deferoksamiinin kanssa koko potilaspopulaatiossa. 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 – ≥ 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 määriteltä annosta suurempi. Tähän avaintutkimukseen osallistui 56 alle 6-vuotiasta potilasta, joista 28 sai deferasiroksia dispergoituvien tablettien muodossa.

Prekliinisten ja kliinisten tutkimusten perusteella 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). Deferasiroksin kalvopäällysteisten tablettien osalta annossuhdetta 3:1 voidaan harkita (eli yksi annos deferasiroksia kalvopäällysteisten tablettien muodossa 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.

Viisi vuotta kestäneessä havainnoivassa tutkimuksessa deferasiroksia annettiin 267:lle verensiirroista johtuvaa hemosideroosia sairastavalle lapsipotilaalle, jotka sisäänottohetkellä olivat iältään 2 – <6-vuotiaita. Deferasiroksin turvallisuus- ja siedettävyysofiilissa ei ollut kliinisesti merkitseviä eroavaisuuksia 2 – <6-vuotiaiden lapsipotilaiden ja muiden potilaiden (aikuisia ja vanhempia

lapsipotilaita) välillä, 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 talassemia tai myelodysplastinen oireyhtymä, sai hoitoa 24 viikon ajan. Kalvopäällysteisten tablettien ja dispergoituvien tablettien turvallisuusprofiilien todettiin olevan samankaltaiset.

Potilailla, joilla oli verensiirroista riippumaton talassemia ja raudan liikavarastoitumista, deferasiroksia sisältävillä dispergoituvilla tableteilla toteutettua hoitoa arvioitiin vuoden kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Tutkimuksessa verrattiin kahden eri, deferasiroksia sisältävillä 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. Dispergoituvilla tableteilla toteutettu deferasiroksihoito aloitusannoksella 10 mg/kg/vrk johti elimistön kokonaisrautapitoisuuden indikaattorien laskuun. Keskimäärin maksan rautapitoisuus laski 3,80 mg Fe kuivapainogrammaa kohti potilailla, jotka saivat deferasiroksia sisältäviä dispergoituvia tabletteja (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 deferasiroksia sisältäviä dispergoituvia tabletteja (aloitusannos 10 mg/kg/vrk) ja nousi 115 mikrog/l lumelääkettä saaneilla potilailla ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetiikka

Kalvopäällysteisillä deferasiroksitableteilla on suurempi hyötyosuus kuin dispergoituvilla deferasiroksitableteilla. Vahvuuden sovittamisen jälkeen kalvopäällysteisten tablettien annos (360 mg:n vahvuus) vastasi dispergoituvien deferasiroksitablettien 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 tämän suuruuden nousun aiheuttamista kliinisesti merkitsevistä vaikutuksista.

Imeytyminen

Kun deferasiroksia (dispergoituvien tablettien muodossa) annetaan suun kautta, sen huippupitoisuus plasmassa (t_{max}) saavutetaan 1,5-4 tunnissa (mediaaniaika). Deferasiroksin (dispergoituvien tablettien muodossa) absoluuttinen biologinen hyötyosuus (AUC) on noin 70 % laskimoon annettavan annoksen biologisesta hyötyosuudesta. Kalvopäällysteisten tablettien kokonaishyötyosuutta ei ole määritelty. Deferasiroksin 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 yhteismäärästä) sekä runsasrasvaisen aterian (rasvapitoisuus >50 % kaloreiden yhteismäärästä) yhteydessä. Tässä tutkimuksessa nähtiin viitteitä AUC- ja C_{max} -arvojen lievästä laskusta (11 % ja 16 %), jos tabletit otettiin vähärasvaisen aterian jälkeen. Runsasrasvaisen aterian jälkeen AUC- ja C_{max} -arvot nousivat (18 % ja 29 %). Lääkemuodon vaihdon ja runsasrasvaisen aterian aiheuttamat C_{max} -arvojen nousut saattavat olla additiiviset, joten kalvopäällysteiset tabletit suositellaan ottamaan joko tyhjään mahaan tai kevyen aterian yhteydessä.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Deferasiroksin 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 deferasiroksin kerta-annoksen jälkeen johti deferasiroksialtistuksen (AUC) pienenemiseen 45 %.

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

Eliminaatio

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Ominaisuudet potilaissa

Lapset

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, sillä annostus sovitetaan yksilöllisesti vasteen mukaan.

Sukupuoli

Naisilla deferasiroksin puhdistuma on ilmeisesti jossain määrin pienempi (17,5 % pienempi) kuin miehillä. Tällä ei odoteta olevan kliinistä merkitystä, sillä 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, geenitoksisuutta 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 arvelaan johtuvan lähinnä raudanpuutteesta eläimillä, joilla ei ollut aiempaa raudan liikavarastoitumista.

Geenitoksisuutta koskevat *in vitro* -tutkimukset olivat negatiivisia (Amesin testi, kromosomipourkeavuustutkimus) 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:

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Krospondoni (E1202)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Povidoni (E1201)

Poloksameeri

Natriumtärkkelysglykolaatti

Magnesiumstearaatti

Päällyste:

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli

Talkki (E553b)

Indigokarmiini (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 pakkauskoot

Alu/Alu tai PVC/PVdC/Alu läpipainopakkaus: 30, 90 tablettia.

HDPE-pullo, jossa on piigeeliä sisältävä kuiva-ainekapseli ja joka on suljettu lapsiturvallisella korkilla: 30 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Tanska
info@orifarm.com

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

90 mg: 37773
180 mg: 37774
360 mg: 37775

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.03.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Deferasirox Orifarm 90 mg filmdragerade tabletter
Deferasirox Orifarm 180 mg filmdragerade tabletter
Deferasirox Orifarm 360 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Deferasirox Orifarm 90 mg filmdragerade tabletter
Varje tablett innehåller 90 mg deferasirox.

Deferasirox Orifarm 180 mg filmdragerade tabletter
Varje tablett innehåller 180 mg deferasirox.

Deferasirox Orifarm 360 mg filmdragerade tabletter
Varje tablett innehåller 360 mg deferasirox.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Deferasirox Orifarm 90 mg filmdragerade tabletter
Ljusblå, oval, bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter och märkt med "L" på ena sidan och "663" på den andra sidan. Tablettens ungefärliga dimensioner 10 x 4 mm.

Deferasirox Orifarm 180 mg filmdragerade tabletter
Mellanblå, oval, bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter och märkt med "L" på ena sidan och "664" på den andra sidan. Tablettens ungefärliga dimensioner 13 x 5 mm.

Deferasirox Orifarm 360 mg filmdragerade tabletter
Mörkblå, oval, bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter och märkt med "L" på ena sidan och "665" på den andra sidan. Tablettens ungefärliga dimensioner 17 x 7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Deferasirox Orifarm är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring när deferoxaminbehandling är kontraindicerad eller otillräcklig hos följande patientgrupper:

- pediatrika patienter med betatalassemi major med ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat ≥ 7 ml/kg/månad) i åldern 2-5 år,
- vuxna och pediatrika patienter med betatalassemi 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 Orifarm är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring som kräver kelatbehandling när behandling med deferoxamin är kontraindicerat eller otillräcklig hos patienter med icke transfusionsberoende talassemi från 10 års ålder och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Deferasirox Orifarm 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) skall 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 Orifarm filmdragerade tabletter har uppvisat högre biotillgänglighet jämfört med Deferasirox Orifarm 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 formuleringarna visas i tabellen nedan.

Tabell 1 Rekommenderade doser för transfusionsberoende järninlagring

	Filmdragerade tabletter/granulat	Dispergerbara tabletter	Transfusioner	Serum ferritin
Start dos	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag	Efter 20 enheter (omkring 100 ml/kg) av 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 deferoxamin dosen	Halva deferoxamin dosen		
Kontroller				Månatligen
Målintervall				500-1 000 µg/l
Steg för dosjustering (var 3-6:e månad)	Ökning			
	3,5 - 7 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag		>2 500 µg/l
	Upp till 28 mg/kg/dag	Upp till 40 mg/kg/dag		

Minskning			
	3,5-7 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag	<2 500 µg/l
	Hos patienter som behandlats med doser >21 mg/kg/dag	Hos patienter som behandlats 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 Orifarm 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 skall 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 Orifarm 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 Orifarm). 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 Orifarm, 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 skräddarsys 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 över-kelatering. 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 µg/l). LIC är

den föredragna bestämningsmetoden vid ökad järninlagring och bör användas där den finns tillgänglig. Försiktighet bör iakttas 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-koncentration i lever (LIC)*		Serum ferritin
Startdos	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag	≥ 5 mg Fe/g dw	eller	> 800 µg/l
Övervakning					Månatligen
Steg för dosjustering (var 3-6:e månad)	Ökning				
	3,5-7 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag	≥ 7 mg Fe/g dw	eller	$> 2\,000$ µg/l
	Minskning				
	3,5-7 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag	< 7 mg Fe/g dw	eller	$\leq 2\,000$ µg/l
Maxdose	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag			
	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag			
	För vuxna		ej utvärderat	och	$\leq 2\,000$ µg/l
	För pediatrika patienter				
Avbrott			< 3 mg Fe/g dw	eller	< 300 µg/l
Åter-behandling	Rekommenderas ej				

*LIC är den föredragna metoden för att bestämma järnöverskott.

Startdos

Den rekommenderade initiala dygnsdosen av Deferasirox Orifarm 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 $> 2\,000$ µg/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 $\leq 2\,000$ µg/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 $\leq 2\,000$ µg/l.

Behandlingsavbrott

Så snart en tillfredsställande järnnivå i kroppen har uppnåtts (LIC < 3 mg Fe/g torrsvikt eller serumferritinvärdet < 300 µg/l), bör behandlingen stoppas. Det finns ingen data tillgänglig om

återbehandling hos patienter som reackumulerat järn efter att ha uppnått en tillfredställande kroppsjärnnivå 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.

Pediatrisk population

Transfusionsberoende järninlagring:

Dosrekommendationerna för barn 2 till 17 år med ökad järninlagring av transfusionär 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 av transfusion 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 skall 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 nödvändigt för att undvika överkelatering (se avsnitt 4.4). Utöver månatliga serumferritinutvärderingar, så 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 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 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 skall 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 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 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 Orifarm (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-bas obalans är en känd komplikation. Syra-bas balansen bör övervakas efter kliniskt behov i dessa populationer. Avbrytande av Deferasirox Orifarm-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 Orifarm.

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 behandlingsstart eller dosjustering (inklusive byte av formulering)	Varje vecka	och	Varje vecka
- 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, undre 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:

- Proteinuri (provtagning ska utföras innan behandling och därefter månatligen)
- 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.

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 marknads godkännandet. 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 Orifarm. 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 fosfatas 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 Orifarm 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 Orifarm 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 Orifarm till dessa patienter.

Försiktighet bör iakttas 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 Orifarm 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 Orifarm, 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 symtom på sår och blödningar i mage och tarm under behandling med Deferasirox Orifarm. I händelse av sår eller blödningar i mage och tarm ska behandling med Deferasirox Orifarm avslutas och ytterligare utredning måste omgående initieras. Försiktighet skall iaktas hos patienter som behandlas med Deferasirox Orifarm 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 $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (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 Orifarm 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 Orifarm sättas ut och lämplig medicinsk behandling sättas in. På grund av risken för anafylaktisk chock ska Deferasirox Orifarm 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 kontroller 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 Orifarm skall hjärtats funktion undersökas hos patienter med svår järninlagring.

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 Orifarm 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

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 Orifarm 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 Orifarm -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 Orifarm 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 givet som 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 Orifarm 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 Orifarm och teofyllin inte rekommenderas. Om Deferasirox Orifarm 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 Orifarm-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 Orifarm 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 Orifarm används under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Deferasirox 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 Orifarm.

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 bröstmjölk hos människa. Amning medan man behandlas med Deferasirox Orifarm 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 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 buksmärtor) 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 (hörselnedsättning) 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 (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 Biverkningar

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
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
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Ångest, sömnbesvär
Nervous system disorders	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	Esofagit
	Ingen känd frekvens	Gastrointestinal perforation ¹ , akut pankreatit ¹
Lever och gallvägar	Vanliga	Transaminasstegring

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga	Hepatit, gallstenslidande
	Ingen känd frekvens	Leversvikt ^{1,2}
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag, klåda
	Mindre vanliga	Pigmenteringsrubbnig
	Sällsynta	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
	Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons 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 fastsätta 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 symptomatisk 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, torrsvikt (dw)) i genomsnitt, och serumferritin minskade med omkring -36 respektive -926 µg/l i genomsnitt. Vid samma doser var kvoterna för järnutsöndringen: järntaget 1,02 (vilket indikerar nettobalans för järn) respektive 1,67 (vilket indikerar nettobortskaffande av järn). Deferasirox medförde liknande behandlings svar 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 post-hoc 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 g/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 sicklecellanemi, 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 med transfusionsberoende 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 tabletter i en 1-årig, randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad 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 barn patienter. 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 deferasirox 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 tabletter (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 µg/l hos patienter som behandlats med deferasirox dispergerbar tabletter (startdos 10 mg/kg/dag) och ökade med 115 µg/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 plasmakonzentrationskurvan (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 plasmakonzentration (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 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 AUC_{0-24h} 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.

Patientkaraktistika

Barn

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 levertransaminsnivåer 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

Gångse 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

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Kros повідon (E1202)
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Povidon (E1201)
Poloxamer
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk (E553b)
Indigokarmin (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/Alu eller PVC/PVdC/Alu blister: 30, 90 tabletter.

HDPE behållare med torkmedel och förseglat med barnskyddande lock innehåller: 30 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

90 mg: 37773

180 mg: 37774

360 mg: 37775

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.03.2021