

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Deferasirox Sandoz 90 mg filmdragerade tabletter
Deferasirox Sandoz 180 mg filmdragerade tabletter
Deferasirox Sandoz 360 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Deferasirox Sandoz 90 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 90 mg deferasirox.

Deferasirox Sandoz 180 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 180 mg deferasirox.

Deferasirox Sandoz 360 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 360 mg deferasirox.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Deferasirox Sandoz 90 mg filmdragerad tablett

Ljusblå, oval, bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter, präglad med "NVR" på ena sidan och med "90" som står något lutande mellan tvåpräglade böjda linjer på den andra sidan. Tabletten är utan skåra. Mått: ca. 10,7 mm x 4,2 mm.

Deferasirox Sandoz 180 mg filmdragerad tablett

Mellanblå, oval, bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter, präglad med "NVR" på ena sidan och med "180" som står något lutande mellan tvåpräglade böjda linjer på den andra sidan. Tabletten är utan skåra. Mått: ca. 14 mm x 5,5 mm.

Deferasirox Sandoz 360 mg filmdragerad tablett

Mörkblå, oval, bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter, präglad med "NVR" på ena sidan och med "360" som står något lutande mellan tvåpräglade böjda linjer på den andra sidan. Tabletten är utan skåra. Mått: ca. 17 mm x 6,7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Dosering

Patienter med transfusionsberoende järninlagring respektive icke transfusionsberoende talassemi behöver olika doser. Alla läkare med avsikt att förskriva Deferasirox Sandoz måste säkerställa att de har fått och är välbekanta med utbildningsmaterialet för läkare (Guiden för hälso- och sjukvårdspersonal som även innehåller en checklista för förskrivare).

Transfusionsberoende järninlagring

Doseringen (uttryckt i mg/kg kroppsvikt) skall beräknas och avrundas till närmaste hela tablettstorlek.

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

På grund av olika farmakokinetiska profiler behövs en 30 % lägre dos av Deferasirox Sandoz filmdragerade tabletter jämfört med den rekommenderade dosen för deferasirox dispergerbara tabletter (se avsnitt 5.1).

Startdos

Det rekommenderas att behandlingen startas efter transfusion av cirka 20 enheter (omkring 100 ml/kg) erytrocytkoncentrat (packed red blood cells (PRBC)) eller när det finns evidens från kliniska kontroller att kroniskt ökad järninlagring föreligger (t.ex. serumferritin >1 000 µg/l) se Tabell 1.

Tabell 1 Rekommenderade startdoser för transfusionsberoende järninlagring

Rekommenderad startdos			
Serumferritin		Patientpopulation	Rekommenderad startdos
>1 000 µg/l	eller	Patienter som redan har fått cirka 20 enheter (omkring 100 ml/kg) av PRBC	14 mg/kg/dag
Alternativa startdoser			
Patientpopulation			Alternativ startdos
Patienter som inte behöver reduktion av järnnivåer i kroppen och som också får <7 ml/kg/månad av PRBC (ca. <2 enheter/månad för en vuxen). Patientens behandlingssvar måste kontrolleras och en dosökning ska övervägas om tillräcklig effekt inte erhålls.			7 mg/kg/dag
Patienter som behöver reduktion av förhöjda järnnivåer i kroppen och som också får >14 ml/kg/månad av PRBC (ca. >4 enheter/månad för en vuxen).			21 mg/kg/dag
Patienter som är välinställda på behandling med deferoxamin.			En tredjedel av deferoxamindosen*

**En startdos som är numeriskt en tredjedel av deferoxamindosen (t.ex. kan en patient som får 40 mg/kg/dag av deferoxamin under 5 dagar per vecka [eller motsvarande] överföras till en initial daglig startdos på 14 mg/kg/dag av Deferasirox Sandoz filmdragerade tabletter). När detta resulterar i en daglig dos som är <14 mg/kg måste patientens svar kontrolleras och en dosökning ska övervägas om tillräcklig effekt inte erhålls (se avsnitt 5.1).*

Dosjustering

Det rekommenderas att serumferritin kontrolleras varje månad och att dosen av Deferasirox Sandoz, om så behövs, justeras var 3:e till var 6:e månad med ledning av hur serumferritinvärdet utvecklar sig (se Tabell 2). Dosjusteringar kan göras i steg om 3,5 till 7 mg/kg/dag och skall skräddarsys utifrån den enskilda patientens svar och behandlingsmål (bibehållande eller minskning av järnbelastningen).

Tabell 2 Rekommenderade dosjusteringar för transfusionsberoende järninlagring

Serumferritin (månatlig övervakning)	Rekommenderad dosjustering
Ihållande >2 500 µg/l och utan påvisad nedåtgående trend över tid	Höj dosen var 3:e till 6:e månad i steg om 3,5 till 7 mg/kg/dag. Den högsta tillåtna dosen är 28 mg/kg/dag. Vid mycket dålig kontroll av hemosideros vid doser upp till 21 mg/kg kommer troligen inte en ytterligare ökning (till maximalt 28 mg/kg/dag) ge en tillfredsställande kontroll och alternativa behandlingsmöjligheter bör övervägas. Om tillfredsställande kontroll inte uppnås vid doser över 21 mg/kg/dag ska behandling med dessa doser inte fortsätta utan alternativa behandlingsmöjligheter bör övervägas när så är möjligt.
>1 000 µg/l men ihållande ≤2 500 µg/l med en nedåtgående trend över tid	Minska dosen var 3:e till 6:e månad i steg om 3,5 till 7 mg/kg/dag hos patienter som behandlas med doser >21 mg/kg/dag till dess att målet om 500 till 1 000 µg/l är uppnått.
500 till 1 000 µg/l (målintervall)	Minska dosen i steg om 3,5 till 7 mg/kg/dag var 3:e till 6:e månad för att behålla serumferritinnivåer inom målintervall och för att minska risken för över-kelatering.
Konsekvent <500 µg/l	Överväg att avbryta behandlingen (se avsnitt 4.4).

Tillgången på långtids effekt- och säkerhetsdata från kliniska studier med deferasirox dispergerbara tabletter vid doser över 30 mg/kg (ekvivalent med 21 mg/kg när det ges som filmdragerade tabletter) är begränsad (264 patienter har följts i genomsnitt 1 år efter dosupptrappning). Doser över 28 mg/kg/dag rekommenderas inte på grund av att det endast finns begränsad erfarenhet av doser som överstiger denna nivå (se avsnitt 5.1).

Icke transfusionsberoende talassemi

Kelatbehandling bör endast initieras när det finns bevis för att ökad järninlagring föreligger (leverjärnkoncentration [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 över-kelatering hos alla patienter (se avsnitt 4.4).

På grund av olika farmakokinetiska profiler behövs en 30 % lägre dos av Deferasirox Sandoz filmdragerade tabletter jämfört med den rekommenderade dosen för deferasirox dispergerbara tabletter (se avsnitt 5.1).

Startdos

Den rekommenderade initiala dagliga dosen av Deferasirox Sandoz filmdragerade tabletter hos

patienter med icke transfusionsberoende talassemi är 7 mg/kg kroppsvikt/dag.

Dosjustering

Det rekommenderas att serumferritin kontrolleras varje månad för att utvärdera patientens svar på behandling och för att minimera risken för över-kelatering (se avsnitt 4.4). Rekommenderade dosjusteringar för icke transfusionsberoende talassemi sammanfattas i Tabell 3.

Tabell 3 Rekommenderade dosjusteringar för icke transfusionsberoende talassemi

Serumferritin (månatlig övervakning)		Järnkonzentration i lever (LIC)*	Rekommenderad dosjustering
Konsekvent >2 000 µg/l och utan påvisad nedgående trend	eller	≥7 mg Fe/g dw	Öka dosen var 3:e till 6:e månad i steg om 3,5 till 7 mg/kg/dag om patienten tolererar läkemedlet väl. Den högsta tillåtna dosen är 14 mg/kg/dag för vuxna patienter och 7 mg/kg/dag för pediatriska patienter. Doser över 14 mg/kg/dag rekommenderas inte eftersom det inte finns erfarenhet av doser över den nivån hos patienter med icke transfusionsberoende talassemi.
≤2 000 µg/l	eller	<7 mg Fe/g dw	Minska dosen var 3:e till 6:e månad i steg om 3,5 till 7 mg/kg/dag, ner till en dos på 7 mg/kg/dag (eller mindre), hos patienter som behandlas med doser >7 mg/kg/dag.
<300 µg/l	eller	<3 mg Fe/g dw	Behandlingen bör stoppas när en tillfredsställande järnnivå i kroppen har uppnåtts.
Det finns inga tillgängliga data om återbehandling hos patienter som reackumulerat järn efter att ha uppnått en tillfredsställande kroppsjärnnivå och därför kan inte återbehandling rekommenderas.			
*LIC är den föredragna metoden för att bestämma järnöverskott.			

Hos både pediatriska och vuxna patienter där LIC inte bedömdes och serumferritinnivån är ≤2 000 µg/l, bör dosen av Deferasirox Sandoz filmdragerade tabletter inte överstiga 7 mg/kg/dag.

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 över-kelatering (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 av Deferasirox Sandoz filmdragerade tabletter inte överstiga 7 mg/kg/dag. 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 Sandoz för barn i åldern nyfödd till 23 månader har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Deferasirox Sandoz 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 Sandoz 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 % av rekommenderad behandlingsdos för patienter med normal leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Deferasirox Sandoz 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 filmdragerade tabletterna ska sväljas hela med lite vatten. För patienter som inte kan svälja hela tabletter, kan de filmdragerade tabletterna krossas och administreras genom att strö hela dosen på mjuk mat, t.ex. yoghurt eller äppelmos (mosat äpple). Dosen bör tas omedelbart och fullständigt, och inte sparas för framtida bruk.

De filmdragerade tabletterna 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 serumkreatininvärden svarade inte alltid vid dossänkning eller vid behandlingsavbrott. 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 Sandoz (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 Sandoz-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 Sandoz.

Tabell 4 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 behandlingsavbrott 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 Sandoz.

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

- 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 Sandoz. 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 försvårande faktor kan inte uteslutas (se avsnitt 4.8).

Det rekommenderas att serumtransaminaser, bilirubin och alkaliskt fosfat kontrolleras innan behandling påbörjas, varannan vecka under den första månaden och månatligen därefter. Om det föreligger en ihållande och progressiv ökning av serumtransaminasnivåerna som inte kan tillskrivas andra orsaker skall Deferasirox Sandoz 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 Sandoz rekommenderas inte för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 5.2).

Tabell 5 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,	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 Sandoz vara begränsad och vara lägre än riskerna. Som följd rekommenderas inte behandling med Deferasirox Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz, 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 Sandoz. I händelse av sår eller blödningar i mage och tarm ska behandling med Deferasirox Sandoz avslutas och ytterligare utredning måste omgående initieras. Försiktighet skall iakttas hos patienter som behandlas med Deferasirox Sandoz 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 Sandoz-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 Sandoz 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 Sandoz sättas ut och lämplig medicinsk behandling sättas in. På grund av risken för anafylaktisk chock ska deferasirox inte återinsättas till patienter som har fått en överkänslighetsreaktion (se avsnitt 4.3).

Syn och hörsel

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

Blodsjukdomar

Det har förekommit rapporter efter marknadsföring om leukopeni, trombocytopeni eller pancytopeni (eller förvärring av dessa cytopenier) och förvärrad anemi hos patienter som behandlas med deferasirox. Flertalet av dessa patienter hade sedan tidigare hematologiska störningar som ofta är förknippade med benmärgssvikt. Dock kan en bidragande eller förvärrande roll inte uteslutas. Behandlingsavbrott 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 över-kelatering (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 tre 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 Sandoz 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 Sandoz filmdragerade tabletter kan därför intas antingen på fastande mage eller tillsammans med en lättare måltid helst vid samma tid varje dag (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Medel som kan minska den systemiska exponeringen för Deferasirox Sandoz

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 Sandoz med potenta UGT-inducere (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, ritonavir) resultera i en minskning av effekten av Deferasirox Sandoz. Patientens serumferritin skall kontrolleras under och efter en sådan kombination och Deferasirox Sandoz-dosen justeras om nödvändigt.

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

Interaktion med midalozam och andra medel som metaboliseras av CYP3A4

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

Interaktion med repaglinid och andra medel som metaboliseras av CYP2C8

I en studie på friska frivilliga resulterade samtidig administrering av deferasirox som är en måttlig CYP2C8-hämmare (30 mg/kg/dag, dispergerbar tablett), med repaglinid, ett CYP2C8-substrat 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 med repaglinid undvikas. Om kombinationen är nödvändig, bör noggrann klinisk monitorering och blodglukos-monitorering utföras (se avsnitt 4.4). En interaktion mellan deferasirox och andra CYP2C8-substanser som paklitaxel kan inte uteslutas.

Interaktion med teofyllin och andra medel som metaboliseras av CYP1A2

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

Övrig information

Samtidig administrering av deferasirox och aluminiuminnehållande antacidapreparat har inte formellt studerats. Även om deferasirox har lägre affinitet för aluminium än för järn rekommenderas det inte att deferasirox-tabletter tas tillsammans med aluminiumhaltiga antacidapreparat.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Deferasirox Sandoz 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 Sandoz.

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 Sandoz 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 Sandoz har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som drabbas av den mindre vanliga biverkningen yrsel skall iakttä 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 Sandoz (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 6

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
Psykiatriska tillstånd	
Mindre vanliga:	Ångest, sömnbesvär
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	Huvudvärk
Mindre vanliga:	Yrsel
Ögon	
Mindre vanliga:	Katarakt, makulopati
Sällsynta:	Opticusneurit
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga:	Dövhet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga:	Laryngeal smärta
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Diarré, förstoppning, kräkningar, illamående, buksmärtor, utspänd buk, dyspepsi
Mindre vanliga:	Gastrointestinal blödning, magsår (inklusive multipla sår), duodenalsår, gastrit
Sällsynta:	Esofagit
Ingen känd frekvens:	Gastrointestinal perforation ¹ , akut pankreatit ¹
Lever och gallvägar	
Vanliga:	Transaminasstegring
Mindre vanliga:	Hepatit, gallstenslidande
Ingen känd frekvens:	Leversvikt ^{1, 2}
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Utslag, klåda
Mindre vanliga:	Pigmenteringsrubbing
Sällsynta	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Ingen känd frekvens:	Stevens-Johnsons syndrom ¹ , hypersensitivitet, vaskulit ¹ , urtikaria ¹ , erythema multiforme ¹ alopeci ¹ , toxisk epidermal nekrolis (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 tre 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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Tidiga tecken på akut överdosering är effekter på mag- och tarmkanalen såsom buksmärta, diarré, illamående och kräkningar. Lever- och njursjukdomar har rapporterats, inklusive fall av förhöjda leverenzym och förhöjt kreatinin som återgått efter behandlingen avbrutits. En felaktigt administrerad

singeldos om 90 mg/kg ledde till Fanconis syndrom som avklingade efter behandling.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid järnförgiftning, ATC-kod V03AC03

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

I en metabolismstudie avseende järnbalansen hos vuxna talassemipatienter med ökad järninlagring ledde deferasirox i dagliga doser om 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 (benämns nedan som 'deferasirox'). Jämfört med den dispergerbara tablettformuleringen av deferasirox är dosen av deferasirox filmdragerade tabletter 30 % lägre än dosen av deferasirox dispergerbara tabletter, avrundad till närmaste hela tablett (se avsnitt 5.2).

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 järnkoncentrationen 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 $\mu\text{g/l}$ 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 behandlingssvar hos patienter med ökad järninlagring på grund av andra anemier. Dagliga doser 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 järnkoncentrationen 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 leverjärnkoncentration ≥ 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 behandlande 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 sickelcellanemi, med leverjärnkonzentration ≥ 7 mg Fe/g torrsvikt, gavs deferasirox dispergerbar tablett i doser på upp till 20 och 30 mg/kg som ledde till en sänkning av leverjärnkonzentration och serumferritin som var jämförbar med vad som erhöles hos patienter med betatalassemi.

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

I en 5-årig observationsstudie där 267 barn i åldern 2 till <6 år (vid inskrivning) och 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.

En öppen 1:1 randomiserad studie genomfördes hos 224 pediatrika patienter i åldern 2 till <18 år med transfusionsberoende anemi och järninlagring för att utvärdera följsamhet till behandling, effekt och säkerhet av deferasirox med formuleringen granulat jämfört med formuleringen dispergerbar tablett. Majoriteten av patienterna i studien (142, 63,4%) hade betatalassemi major, 108 (48,2%) av patienterna var naiva vad gäller behandling med järnkelatkomplexbildare (medianålder 2 år, 92,6% i åldern 2 till <10 år) och 116 (51,8%) var tidigare behandlade med järnkelatkomplexbildare (medianålder 7,5 år, 71,6% i åldern 2 till <10 år) av vilka 68,1% hade fått deferasirox. I den primära analysen gjord på naiva patienter efter 24 veckors behandling var graden av följsamhet 84,26% i armen med deferasirox dispergerbara tabletter respektive 86,84% i armen med deferasirox granulat utan någon statistisk signifikant skillnad. I likhet fanns det ingen statistisk signifikant skillnad i genomsnittliga förändringar från baslinjen i serumferritin (SF) värden mellan de två behandlingsarmarna ($-171,52$ $\mu\text{g/l}$ [95% KI: $-517,40$, $174,36$] för dispergerbara tabletter [DT] och $4,84$ $\mu\text{g/l}$ [95% KI: $-333,58$, $343,27$] för granulatformuleringen, skillnad i medeltal [granulat – DT] $176,36$ $\mu\text{g/l}$ [95% KI: $-129,00$, $481,72$], tvåsidigt p-värde = 0,25). Slutsatsen i studien var att följsamheten och effekten inte skilde sig åt mellan behandlingsarmarna med deferasirox granulat och deferasirox dispergerbara tabletter vid olika tidpunkter (24 och 48 veckor). Säkerhetsprofilen var överlag

jämförbar mellan beredningsformerna granulat och dispergerbar tablett.

Hos patienter med icke transfusionsberoende talassemi och ökad järminlagring, utvärderades behandlingen med deferasirox dispergerbar tablett 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 en minskning i indikatorer för totalt kroppsjärn. I genomsnitt, minskade leverjärnkonzentrationen med 3,80 mg Fe/g dw hos patienter som behandlats med deferasirox dispergerbar tablett (startdos 10 mg/kg/dag) och ökade med 0,38 mg Fe/g dw hos patienter som behandlats med placebo ($p < 0,001$). I genomsnitt, minskade serumferritin med 222,0 µg/l hos patienter som behandlats med deferasirox dispergerbar tablett (startdos 10 mg/kg/dag) och ökade med 115 µg/l hos patienter som behandlats med placebo ($p < 0,001$).

I en 5-årig observationsstudie på 45 pediatrika patienter i åldern 10 till <18 år med icke transfusionsberoende talassemi och ökad järminlagring som behandlades med deferasirox, identifierades inga nya långsiktiga säkerhetsrisker. Analys av studiedata tyder på att deferasirox inte påverkar tillväxt eller sexuell utveckling hos denna åldersgrupp av pediatrika patienter. Resultaten bör dock tolkas med försiktighet på grund av det begränsade antalet patienter och tillgängliga data.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Deferasirox filmdragerade tabletter har uppvisat högre biotillgänglighet jämfört med deferasirox dispergerbara tabletter. Efter anpassning av styrkan var den filmdragerade tablett (360 mg) ekvivalent med den dispergerbara tablett (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 människor (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 människor. 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:

Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Magnesiumstearat
Povidon
Poloxamer
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Filmdragering:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk
Indigokarmin-aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC//Aluminium blister.
PA/AL/PVC//Aluminium blister.

Förpackningsstorlekar:

Förpackningar med 30, 90, 100, 300 eller 300 (multipack 10x30) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Deferasirox Sandoz 90 mg: 60206
Deferasirox Sandoz 180 mg: 60207
Deferasirox Sandoz 360 mg: 60208

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-05-19
Datum för förnyat godkännande: 2026-03-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-12