

21. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Deferasirox "Sigillata", dispergible tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31472

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Deferasirox "Sigillata"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver dispergibel tablet indeholder 125 mg deferasirox.

Hver dispergibel tablet indeholder 250 mg deferasirox.

Hver dispergibel tablet indeholder 500 mg deferasirox.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 125 mg dispergibel tablet indeholder 85 mg lactosemonohydrat.

Hver 250 mg dispergibel tablet indeholder 171 mg lactosemonohydrat.

Hver 500 mg dispergibel tablet indeholder 341 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Dispergible tabletter

125 mg

Hvide til råhvide, runde, flade tabletter med skrå kanter og præget med 77 på den ene side og 438 på den anden side. Hver tablet har en diameter på ca. 12 mm.

250 mg

Hvide til råhvide, runde, flade tabletter med skrå kanter og præget med 77 på den ene side og 439 på den anden side. Hver tablet har en diameter på ca. 15 mm.

500 mg

Hvide til råhvide, runde, flade tabletter med skrå kanter og præget med 77 på den ene side og 440 på den anden side. Hver tablet har en diameter på ca. 20 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Deferasirox "Sigillata" er indiceret til behandling af kronisk jernophobning forårsaget af hyppige blodtransfusioner (≥ 7 ml/kg/måned pakkede røde blodceller) hos patienter i alderen 6 år og ældre, der har beta-talassæmi major.

Deferasirox "Sigillata" er yderligere indiceret til behandling af kronisk jernophobning, forårsaget af blodtransfusioner, i de tilfælde hvor deferoxamin-behandling er kontraindiceret eller utilstrækkelig. Indikationen gælder for de følgende patientgrupper:

* pædiatriske patienter med beta-talassæmi major med jernophobning forårsaget af regelmæssige blodtransfusioner (≥ 7 ml/kg/måned af pakkede røde blodceller) i alderen 2 til 5 år,
* voksne og pædiatriske patienter med beta-talassæmi major med jernophobning forårsaget af sjældne blodtransfusioner (< 7 ml/kg/måned pakkede røde blodceller) i alderen 2 år og derover,
* voksne og pædiatriske patienter med andre anæmier i alderen 2 år og derover.

Hos patienter i alderen 10 år og derover med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer er Deferasirox "Sigillata" også indiceret til behandling af kronisk jernophobning, der kræver kelatbehandling, når deferoxamin-behandling er kontraindiceret eller utilstrækkelig.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med Deferasirox "Sigillata" skal påbegyndes og vedligeholdes af læger med erfaring i behandling af kronisk jernophobning.

**Dosering**

Transfusionsbetinget jernophobning

Det anbefales, at behandlingen påbegyndes efter transfusion af omkring 20 enheder (cirka 100 ml/kg) pakkede røde blodceller (PRBC), eller når klinisk monitorering afdækker tegn på, at kronisk jernophobning er til stede (fx serumferritin > 1.000 µg/l). Doser (i mg/kg) skal beregnes og afrundes til nærmeste hele tabletstørrelse. Hvis lavere styrker af lægemidlet ikke markedsføres og er påkrævet for at administrere optimale doser af deferasirox, kan andre lægemidler, der indeholder deferasirox, være mere egnede for at opnå den rigtige dosering og bør anvendes.

Målene med kelatbehandling er at fjerne mængden af jern, der administreres i transfusioner og, om nødvendigt, at reducere den eksisterende jernbelastning.

Der skal udvises forsigtighed hos alle patienter under kelatbehandling for at minimere risikoen for overkelering (se pkt. 4.4).

I EU fås lægemidler, der indeholder deferasirox, som filmovertrukne tabletter, granulater og dispergible tabletter under forskellige handelsnavne. På grund af forskellige farmakokinetiske profiler er der behov for en 30 % højere dosis Deferasirox ”Sigillata” dispergible tabletter sammenlignet med den anbefalede dosis til filmovertrukne tabletter eller granulater (se pkt. 5.1).

Den tilsvarende dosis for de forskellige formuleringer er vist i tabellen nedenfor.

**Tabel 1** Anbefalet dosis til jernophobning grundet transfusioner

|  | **Filmovertrukne tabletter/granulat** | **Dispergible tabletter** | **Transfusioner** |  | **Serumferritin** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Startdosis** | **14 mg/kg/dag** | **20 mg/kg/dag** | Efter 20 enheder  (ca. 100 ml/kg) af PRBC | eller | > 1.000 µg/l |
| **Alternativ startdosis** | 21 mg/kg/dag | 30 mg/kg/dag | > 14 ml/kg/måned af PRBC (ca. > 4 enheder/ måned for en voksen) |  |  |
|  | 7 mg/kg/dag | 10 mg/kg/dag | < 7 ml/kg/måned af PRBC (ca. < 2 enheder/ måned for en voksen) |  |  |
| Til velbehandlede deferoxamin-  patienter | En tredjedel af deferoxamindosis | Halv dosis af deferoxamin |  |  |  |
| **Monitorering** |  |  |  |  | **Månedligt** |
| **Målinterval** |  |  |  |  | **500-1.000 µg/l** |
| **Korrektionstrin**  (hver 3.-6. måned) | **Øget dosis** | |  |  |  |
| 3,5-7 mg/kg/dag  Op til  28 mg/kg/dag | 5-10 mg/kg/dag  Op til  40 mg/kg/dag |  |  | > 2.500 µg/l |
|  | **Nedsat dosis** | |  |  |  |
|  | 3,5 - 7 mg/kg/dag | 5-10 mg/kg/dag |  |  | < 2.500 µg/l |
|  | Til patienter be­handlet med doser  > 21 mg/kg/dag | Til patienter be­handlet med doser  > 30 mg/kg/dag |  |  |  |
|  | - Når målet er nået | |  |  | 500-1.000 µg/l |
| **Maksimal dosis** | **28 mg/kg/dag** | **40 mg/kg/dag** |  |  |  |
| **Overvej afbrydelse** |  |  |  |  | **<500 µg/l** |

*Startdosis*

Anbefalet startdosis for Deferasirox "Sigillata" dispergible tabletter er 20 mg/kg kropsvægt.

En startdosis på 30 mg/kg kan tages i betragtning for patienter, der har brug for reduktion af forhøjede jernniveauer, og som også modtager mere end 14 ml/kg/måned pakkede røde blodceller (omkring > 4 enheder/måned for en voksen).

En startdosis på 10 mg/kg kan tages i betragtning for patienter, der ikke har brug for reduktion af jernniveauer i kroppen, og som også modtager mindre end 7 mg/kg/måned pakkede røde blodceller (omkring < 2 enheder/måned for en voksen). Patientens respons skal monitoreres, og dosisøgninger bør overvejes, hvis der ikke opnås tilstrækkelig virkning (se pkt. 5.1).

For patienter, der allerede er i tilfredsstillende behandling med deferoxamin, kan en startdosis af Deferasirox "Sigillata" dispergible tabletter, der numerisk er halvdelen af deferoxamindosis, overvejes.

Eksempelvis kan en patient, der modtager 40 mg/kg/dag af deferoxamin fem dage om ugen (eller tilsvarende), overføres til en daglig startdosis på 20 mg/kg/dag af Deferasirox "Sigillata" dispergible tabletter. Når dette resulterer i en daglig dosis, der er mindre end 20 mg/kg kropsvægt, skal patientens respons monitoreres. Hvis der ikke opnås tilstrækkelig virkning, skal en dosisøgning overvejes (se pkt. 5.1).

*Dosisjustering*

Det anbefales, at serumferritin monitoreres hver måned, og at dosis af Deferasirox "Sigillata" justeres, hvis nødvendigt, hver 3. til 6. måned, ud fra udviklingen i serumferritin. Dosisjusteringer kan gøres i trin af 5 til 10 mg/kg, og skal skræddersys til den enkelte patients respons og terapeutiske mål (vedligeholdelse eller reduktion af jernophobning). Hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret ved doser på 30 mg/kg (fx serumferritinniveauer vedvarende over 2.500 µg/l uden at vise en aftagende udvikling over tid), bør doser op til 40 mg/kg overvejes. Der er på nuværende tidspunkt begrænsede langtidseffekt- og sikkerhedsdata fra udførte kliniske studier for deferasirox dispergible tabletter anvendt ved doser over 30 mg/kg (264 patienter fulgt i gennemsnitlig 1 år efter dosisoptrapning). Hvis der kun er opnået meget dårlig kontrol med hæmosiderosen ved doser på op til 30 mg/kg (dispergible tabletter er dosisækvivalent med en dosis på 21 mg/kg af filmovertrukne tabletter), er det ikke sikkert, at tilfredsstillende kontrol kan opnås med en yderligere øgning af dosis (til et maksimum på 40 mg/kg), og alternative behandlingsmuligheder bør overvejes. Hvis der ikke opnås tilfredsstillende kontrol ved doser over 30 mg/kg, bør behandlingen ikke opretholdes, og når det er muligt, bør alternativ behandling overvejes. Doser over 40 mg/kg anbefales ikke, da der kun er begrænset erfaring med doser over dette niveau (se pkt. 5.1).

Hos patienter behandlet med doser over 30 mg/kg bør dosisreduktion i trin på 5 til 10 mg/kg overvejes, når der er opnået kontrol (fx serumferritinniveauer permanent under 2.500 µg/l og med en faldende tendens over tid). Hos patienter, hvis serumferritinniveauer har nået målet (som regel mellem 500 og 1.000 µg/l), bør det overvejes at foretage dosisreduktion i trin på 5 til 10 mg/kg for at vedligeholde serumferritinniveauer inden for det terapeutiske interval, og for at minimere risikoen for overkelering. Afbrydelse af behandlingen skal overvejes, hvis serumferritin falder konsekvent under 500 µg/l (se pkt. 4.4).

Ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer

Kelatbehandling må kun initieres, når der er påviseligt jernoverskud (jernkoncentration i leveren [LIC] ≥ 5 mg Fe/g tørvægt eller serumferritin konsekvent > 800 µg/l). LIC er den foretrukne metode til bestemmelse af jernoverskud og bør anvendes, når den er tilgængelig. Der skal udvises forsigtighed hos alle patienter under kelatbehandling for at minimere risikoen for overkelering (se pkt. 4.4).

I EU fås lægemidler, der indeholder deferasirox, som filmovertrukne tabletter, granulater og dispergible tabletter under forskellige handelsnavne. På grund af forskellige farmakokinetiske profiler er der behov for en 30 % højere dosis Deferasirox ”Sigillata” dispergible tabletter sammenlignet med den anbefalede dosis til filmovertrukne tabletter eller granulater (se pkt. 5.1).

Den tilsvarende dosis for de forskellige formuleringer er vist i tabellen nedenfor.

**Tabel 2** Anbefalet dosis til ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer

|  | **Filmovertrukne tabletter/granulat** | **Dispergible tabletter** | **Jernkoncentration i lever (LIC)\*** |  | **Serumferritin** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Startdosis** | **7 mg/kg/dag** | **10 mg/kg/dag** | ≥ 5 mg Fe/g tørvægt | eller | > 800 µg/l |
| **Monitorering** |  |  |  |  | **Månedligt** |
| **Korrektionstrin** | **Øget dosis** | | ≥ 7 mg Fe/g tørvægt | eller | > 2.000 µg/l |
| (hver | 3,5-7 mg/kg/dag | 5-10 mg/kg/dag |  |  |  |
| 3.-6. måned) | **Nedsat dosis** | | < 7 mg Fe/g tørvægt |  | ≤ 2.000 µg/l |
|  | 3,5-7 mg/kg/dag | 5-10 mg/kg/dag |  |  |  |
| **Maksimal dosis** | **14 mg/kg/dag** | **20 mg/kg/dag** |  |  |  |
|  | Til voksne patienter |  |  |  |  |
|  | **7 mg/kg/dag** | **10 mg/kg/dag** | Ikke vurderet | og | ≤ 2.000 µg/l |
|  | Til både voksne og | |  |  |  |
|  | pædiatriske patienter | |  | | |
| **Afbrydelse** |  |  | **< 3 mg Fe/g tørvægt** | eller | **< 300 µg/l** |
| **Genbehandling** |  |  | **Anbefales ikke** | | |

\* LIC er den foretrukne metode til bestemmelse af jernophobning.

*Startdosis*

Den anbefalede daglige initialdosis af Deferasirox "Sigillata" dispergible tabletter hos patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer er 10 mg/kg kropsvægt.

*Dosisjustering*

Det anbefales, at serumferritin monitoreres hver måned for at kunne vurdere patientens repons på behandlingen, og for at minimere risikoen for overkelering (se pkt. 4.4). Hver 3 til 6 måned bør det overvejes at øge dosis med 5‑10 mg/kg, hvis patientens LIC er ≥ 7 mg Fe/g tørvægt, eller hvis serumferritin konsekvent er > 2.000 µg/l og ikke viser en nedadgående tendens, og hvis lægemidlet er veltolereret. Doser over 20 mg/kg anbefales ikke, da der ikke er nogen erfaring med doser over dette niveau hos patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer.

Dosis må ikke overstige 10 mg/kg hos patienter, hvor LIC ikke blev bestemt, og serumferritin er ≤ 2000 µg/l.

Hos både pædiatriske og voksne patienter, hvor dosis er øget til > 10 mg/kg, anbefales det at reducere dosis til 10 mg/kg eller derunder, når LIC er < 7 mg Fe/g tørvægt eller serumferritin er ≤ 2000 µg/l.

*Behandlingsophør*

Behandlingen skal ophøre, når der er opnået et tilfredsstillende jernniveau i kroppen (LIC < 3 mg Fe/g tørvægt eller serumferritin < 300 µg/l). Der er ingen tilgængelige data for genoptagelse af behandlingen hos patienter, der genophober jern efter at have opnået et tilfredsestillende jernniveau i kroppen, og derfor kan det ikke anbefales at genoptage behandlingen.

Specielle populationer

*Ældre patienter (≥ 65 år)*

Dosisanbefalinger for ældre patienter er de samme som ovenfor. I kliniske studier har ældre patienter oplevet en højere frekvens af bivirkninger end yngre patienter (specielt diarré) og bør monitoreres tæt for bivirkninger, der kan kræve dosisjustering.

*Pædiatrisk population*

- Transfusionsbetinget jernophobning:

Dosisrekommendationer for pædiatriske patienter i alderen 2 til 17 år med transfusionsbetinget jernophobning er de samme som for ældre patienter (se pkt. 4.2). Det anbefales, at serumferritin monitoreres hver måned for at kunne vurdere patientens repons på behandlingen, og for at minimere risikoen for overkelering (se pkt. 4.4). Ved beregning af dosis skal ændringer i vægten for pædiatriske patienter over tid tages i betragtning.

Hos børn med transfusionsbetinget jernophobning mellem 2 og 5 år er eksponeringen mindre end hos voksne (se pkt. 5.2). Denne aldersgruppe kan derfor behøve højere doser, end hvad der er nødvendigt hos voksne. Imidlertid bør startdosis være den samme som hos voksne, efterfulgt af individuel titrering.

- Ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer:

Hos pædiatriske patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer bør dosis ikke overstige 10 mg/kg. Det er vigtigt at udføre en omhyggelig monitorering af LIC og serumferritin hos disse patienter for at undgå overkelering (se pkt. 4.4). I tillæg til månedlige serumferritin-målinger skal LIC monitoreres hver 3. måned, når serumferritin er ≤ 800 µg/l.

- Børn fra fødsel til 23 måneder:

Deferasirox "Sigillata" sikkerhed og virkning hos børn i alderen fra fødsel til 23 måneder er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Deferasirox har ikke været undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion og er kontraindiceret hos patienter med estimeret kreatininclearance < 60 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Deferasirox anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class C). Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class B) bør dosis reduceres betydeligt efterfulgt af gradvis dosisøgning op til en grænse på 50 % af den anbefalede behandlingsdosis til patienter med normal leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2); Deferasirox "Sigillata" skal anvendes med forsigtighed hos disse patienter. Leverfunktionen bør monitoreres hos alle patienter før behandling, hver 2. uge i løbet af den første måned og derefter hver måned (se pkt. 4.4).

**Administration**

Til oral anvendelse.

Deferasirox "Sigillata" skal tages en gang daglig på tom mave mindst 30 minutter før et måltid, helst på samme tidspunkt hver dag (se pkt. 4.5 og 5.2).

De dispergible tabletter opslæmmes i et glas vand eller appelsin- eller æblejuice (100 til 200 ml), og der omrøres, indtil en fin suspension er opnået. Når suspensionen er drukket, skal den tilbageværende rest opslæmmes i en lille mængde vand eller juice og drikkes. Tabletterne må ikke tygges eller synkes hele (se også pkt. 6.2).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kombination med andre jernkelator-behandlinger da sikkerheden af sådanne kombinationer ikke er klarlagt (se pkt. 4.5).

Patienter med estimeret kreatininclearance < 60 ml/min.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nyrefunktion

Deferasirox har kun været undersøgt hos patienter med baseline serumkreatinin inden for det aldersbestemte normalområde.

I kliniske studier forekom stigninger i serumkreatinin hos omkring 36 % af patienterne. Forhøjelserne var på > 33 % i ≥ 2 på hinanden følgende tilfælde, og nogle gange over den øvre grænse af normalområdet. Disse var dosisafhængige. Omkring to tredjedele af patienterne med forøget serumkreatinin vendte tilbage til niveauet under 33 % uden dosisjustering. Hos den sidste tredjedel reagerede forøgelsen af serumkreatinin ikke altid på en dosisreduktion eller dosisafbrydelse. I nogle tilfælde sås kun en stabilisering af serumkreatinin niveauet efter dosisreduktion. Der er efter markedsføringen rapporteret tilfælde af akut nyresvigt ved brug af deferasirox (se pkt. 4.8). Der er efter markedsføringen set tilfælde, hvor forværring af nyrefunktionen har ført til nyresvigt, som har krævet midlertidig eller permanent dialyse.

Årsagerne til stigningerne i serumkreatinin er ikke blevet klarlagt. Speciel opmærksomhed bør derfor rettes mod monitorering af serumkreatinin hos patienter, der samtidig får lægemidler, der undertrykker nyrefunktionen, og hos patienter, der får høje doser af deferasirox og/eller lav hyppighed af transfusioner (< 7 ml/kg/måned pakkede røde blodceller eller < 2 enheder/måned for en voksen). Selvom der ikke blev observeret en stigning af bivirkninger i nyrerne efter dosisoptrapning af Deferasirox "Sigillata" dispergible tabletter til doser over 30 mg/kg i kliniske studier, kan det ikke udelukkes, at der er en øget risiko for bivirkninger i nyrerne ved Deferasirox "Sigillata" dispergible tabletdoser over 30 mg/kg.

Det anbefales, at serumkreatinin dobbeltbestemmes før påbegyndelse af behandling. Serumkreatinin, kreatininclearance (estimeret med Cockcroft-Gault eller MDRD-formlen hos voksne og med Schwartz-formlen for børn) og/eller plasma-cystatin C bør monitoreres inden behandlingsstart, ugentligt den første måned efter påbegyndelse eller ændring af behandling med Deferasirox "Sigillata" (inklusive skift til anden formulering). Efterfølgende bør monitorering finde sted månedligt. Patienter med forud bestående nyresygdom eller patienter, som får lægemidler, der nedsætter nyrefunktionen, kan have en større risiko for komplikationer. Der bør udvises opmærksomhed omkring opretholdelse af passende hydrering af patienter, som udvikler diarré eller opkastning.

Der er efter markedsføring rapporteret om metabolisk acidose opstået under behandling med deferasirox. Hovedparten af disse patienter havde nedsat nyrefunktion, renal tubulopati (Fanconis syndrom), eller diarré, eller forhold, hvor syre-base ubalance er en kendt komplikation. Syre-base balance, bør overvåges som klinisk indiceret i disse populationer. Afbrydelse af behandling med Deferasirox "Sigillata" bør overvejes hos patienter, der udvikler metabolisk acidose.

Der er efter markedsføring rapporteret om svære tilfælde af tubulopati (fx Fanconis syndrom) og nyresvigt forbundet med ændringer i bevidstheden i sammenhæng med hyperammoniæmisk encefalopati hos patienter behandlet med deferasirox, hovedsageligt hos børn. Det anbefales at hyperammoniæmisk encefalopati skal overvejes og ammoniakniveauet måles hos patienter, som udvikler uforklarlige ændringer i mental status under behandling med Deferasirox "Sigillata".

**Tabel 3** Dosisjustering og afbrydelse af behandling ved monitorering af nyrefunktionen

|  | **Serumkreatinin** |  | **Kreatininclearance** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Inden behandlingsstart** | To gange (2×) | og | En gang (1×) |
| **Kontraindiceret** |  |  | **< 60 ml/min** |
| **Monitorering** |  |  |  |
| * Første måned efter behandlingsstart eller dosisjustering (inklusive skift til anden formulering) | Ugentligt | og | Ugentligt |
| * Herefter | Månedligt | og | Månedligt |
| **Reduktion af daglig dosis med 10 mg/kg/dag** (dispergibel tablet),  *hvis følgende renale parametre er set ved* ***to*** *på hinanden følgende kontrolbesøg og ikke kan forklares af andre årsager* | | | |
| Voksne patienter | > 33 % over gennemsnittet fra før behandling | og | Faldende < LLN\*  (< 90 ml/min) |
| Pædiatriske patienter | Aldersrelateret ULN\*\* | og/eller | Faldende < LLN\*  (< 90 ml/min) |
| **Efter dosisreduktion, behandlingsafbrydelse, hvis** | | | |
| Voksne og børn | Forbliver > 33 % over gennemsnittet fra før behandling | og/eller | Faldende < LLN\*  (< 90 ml/min) |
| \*LLN: nedre grænse af normalområdet  \*\*ULN: øvre grænse af normalområdet | | | |

Behandling kan, afhængigt af den enkelte patients kliniske omstændigheder, genoptages.

Dosisreduktion eller afbrydelse kan også overvejes, hvis uregelmæssigheder opstår i niveauer for markører af nyretubulær funktion og/eller som klinisk indiceret:

- Proteinuri (test bør foretages inden behandlingsstart, og efterfølgende månedligt)

- Glukosuri hos ikke-diabetiske patienter og lave serumkoncentrationer af kalcium, fosfat, magnesium eller urat, fosfaturi, aminoaciduri (monitoreres efter behov)

Renal tubulopati er hovedsageligt set hos børn og unge med beta-talassæmi og som blev behandlet med Deferasirox "Sigillata".

Patiener bør henvises til en nyrespecialist og yderligere specialiserede undersøgelser (så som renal biopsi) bør overvejes, hvis følgende opstår på trods af reduktion i dosis og afbrydelse af behandling:

* Serumkreatinin forbliver signifikant forhøjet og
* Vedvarende uregelmæssigheder i en anden markør af den renale funktion (fx proteinuri, Fanconis syndrom).

Leverfunktion

Hos patienter i behandling med deferasirox har der været observeret stigninger i leverfunktionstest. Der er efter markedsføring rapporteret tilfælde af leversvigt, hvoraf nogle havde dødelig udgang. Svære tilfælde forbundet med ændringer i bevidstheden i sammenhæng med hyperammoniæmisk encefalopati kan forekomme hos patienter behandlet med deferasirox, særligt hos børn. Det anbefales at hyperammoniæmisk encefalopati skal overvejes og ammoniakniveauet måles hos patienter, som udvikler uforklarlige ændringer i mental status under behandling med Deferasirox "Sigillata". Det skal sikres, at passende hydrering opretholdes hos patienter, som oplever volumen-depleterende tilstande (fx diarré og opkastning), særligt hos børn med akut sygdom. De fleste rapporter om leversvigt involverede patienter med signifikante komorbiditeter inklusive allerede eksisterende kroniske levertilstande (inklusive cirrhose og hepatitis C) og multiorgansvigt. Deferasiroxs rolle som bidragende eller forværrende faktor kan ikke udelukkes (se pkt. 4.8).

Det anbefales, at serum-aminotransferaser, bilirubin og alkalisk fosfatase måles inden initiering af behandling, hver 2. uge i den første måned og derefter månedligt. Hvis der er en vedholdende og progressiv forøgelse af serum-transaminase-niveauer, der ikke kan henføres til andre årsager, bør behandling med Deferasirox "Sigillata" afbrydes. En forsigtig genstart af behandling med lavere dosis, efterfulgt af en gradvis dosisforøgelse kan overvejes, når årsagen til leverfunktionstest-uregelmæssigheder er blevet klarlagt, eller når der igen er normale niveauer.

Deferasirox "Sigillata" anbefales ikke til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class C) (se pkt. 5.2).

**Tabel 4** Opsummering af anbefalinger for sikkerhedsmonitorerering

| **Test** | **Hyppighed** |
| --- | --- |
| Serumkreatinin | Dobbeltbestemmelse inden behandling. Ugentligt den første behandlingsmåned eller efter dosisjustering (inklusive skift til anden formulering).  Månedligt herefter. |
| Kreatininclearance og/eller plasma‑cystatin C | Inden behandlingsstart.  Ugentligt under den første måned af behandlingen eller efter dosisjustering (inklusive skift til anden formulering).  Månedligt herefter. |
| Proteinuri | Inden behandlingsstart.  Månedligt herefter. |
| Andre markører på renal tubulær funktion (fx glukosuri hos ikke-diabetikere og lave niveauer af serumkalium, fosfat, magnesium eller urat, fosfaturi, aminoaciduri) | Efter behov. |
| Serum-aminotransferaser, bilirubin, alkalisk fosfatase | Inden behandling.  Hver 2. uge den første behandlingsmåned. Månedligt herefter. |
| Test af hørelse og syn | Inden behandling.  Årligt herefter. |
| Kropsvægt, højde og seksuel udvikling | Inden behandlingsstart.  Årligt hos pædiatriske patienter. |

Hos patienter med lav forventet levealder (fx højrisiko myelodysplastiske syndromer), specielt når co-morbiditeter kan øge risikoen for bivirkninger, kan fordelen ved Deferasirox "Sigillata" være begrænset og inferiør over for risikoen. Som konsekvens af dette kan det ikke anbefales at behandle disse patienter med Deferasirox "Sigillata".

Der skal udvises forsigtighed hos ældre patienter på grund af en højere frekvens af bivirkninger (specielt diarré).

Der er meget begrænsede data om børn med ikke-transfusionsafhængig talassæmi (se pkt. 5.1). Som konsekvens heraf skal Deferasirox "Sigillata"-behandling monitoreres omhyggeligt hos pædiatriske patienter for at opdage bivirkninger og følge jernmængden. Før svært jernoverskud hos børn med ikke-transfusionsafhængig talassæmi behandles med Deferasirox "Sigillata", skal lægen derudover være opmærksom på, at konsekvenserne af langtidsbehandling ikke er kendt hos disse patienter på nuværende tidspunkt.

Gastrointestinale reaktioner

Øvre gastrointestinal ulceration og blødning er rapporteret i patienter, inklusive unge og børn, som fik deferasirox. Multiple ulcus er rapporteret hos nogle patienter (se pkt. 4.8). Der har været rapporter om sår kompliceret med perforering af fordøjelsessystemet. Der har også været rapporter om letale gastrointestinale blødninger, specielt hos ældre patienter der havde hæmatologiske maligniteter og/eller lavt antal blodplader. Læger og patienter skal være på vagt for tegn og symptomer på gastrointestinal ulceration og blødning under behandling med Deferasirox "Sigillata". I tilfælde af gastrointestinal ulceration eller blødning bør behandling med Deferasirox "Sigillata" seponeres, og yderligere undersøgelser og behandling skal straks initieres. Der skal iagttages forsigtighed hos patienter, som bruger Deferasirox "Sigillata" i kombination med substanser, som vides at have ulcerogent potentiale, såsom NSAID’er, kortikosteroider eller orale bisphosphonater, hos patienter, som bruger antikoagulantia, og hos patienter med blodpladetal under 50.000/mm3 (50 x 109/l) (se pkt. 4.5).

Hudreaktioner

Der kan forekomme hududslæt ved Deferasirox "Sigillata"-behandling. Udslættene forsvinder spontant i de fleste tilfælde. I de tilfælde, hvor afbrydelse af behandling kan være nødvendig, kan behandlingen påbegyndes igen efter udslættet er væk. Påbegyndelsen bør finde sted med en lavere dosis efterfulgt af en gradvis dosisforøgelse. I alvorlige tilfælde kan denne behandling påbegyndes igen i kombination med en kort periode af oralt administreret steroid. Der er blevet rapporteret alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige. Hvis der er mistanke om SCAR, skal Deferasirox "Sigillata" seponeres øjeblikkeligt, og behandlingen bør ikke genoptages. I forbindelse med receptudskrivelse bør patienter informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaktioner samt overvåges nøje.

Overfølsomhedsreaktioner

Der er indberettet sjældne tilfælde af alvorlige overfølsomhedsreaktioner (som anafylaksi og angioødem) hos patienter, som får deferasirox. I størstedelen af tilfældene opstod reaktionerne inden for den første måned af behandlingen (se pkt. 4.8). Hvis sådanne reaktioner indtræffer bør Deferasirox "Sigillata" seponeres, og passende medicinsk behandling iværksættes. Behandling med deferasirox må ikke genoptages hos patienter, der har oplevet en overfølsomhedsreaktion, på grund af risikoen for anafylaktisk shock (se pkt. 4.3).

Syn og hørelse

Der har været observeret auditive (nedsat hørelse) og visuelle (uklarheder i linsen) forstyrrelser (se pkt. 4.8). Det anbefales, at foretage auditive tests og synstests (inklusive fundoskopi) før påbegyndelse af behandling, og skal derefter udføres med regelmæssige mellemrum (hver 12. måned). En dosisreduktion eller afbrydelse kan overvejes, hvis der ses forstyrrelser under behandlingen.

Hæmatologiske forstyrrelser

Efter markedsføring har der været indberetninger af leukopeni, trombocytopeni eller pancytopeni (eller forværring af disse cytopenier) og af forværret anæmi hos patienter behandlet med deferasirox. De fleste af disse patienter havde præ-eksisterende hæmatologiske lidelser, der ofte forbindes med knoglemarvsdepression. Det kan dog ikke udelukkes, at der er en medvirkende eller forværrende effekt. Hos patienter, der udvikler uforklarlig cytopeni, bør det vurderes, om behandlingen skal afbrydes.

Andre overvejelser

Månedlig monitorering af serumferritin anbefales for at kunne vurdere patientens respons på behandlingen og for at undgå overkelering (se pkt. 4.2). Der anbefales dosisreduktion eller nøje monitorering af nyre- og leverfunktionen, og serumferritinniveauer, i perioder, hvor der behandles med høje doser, og når serumferritinniveauer ligger tæt på målintervallet. Det skal overvejes at afbryde behandlingen, hvis serumferritin falder konsekvent under 500 µg/l (ved transfusionsbetinget jernophobning) eller under 300 µg/l (ved ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer).

Resultaterne af tests for serumkreatinin, serumferritin og serum-transaminaser bør registreres og vurderes regelmæssigt for tendenser.

I to kliniske studier blev vækst og kønsudvikling hos pædiatriske patienter, der blev behandlet med deferasirox i op til 5 år, ikke påvirket (se pkt. 4.8). Som en generel forholdsregel for varetagelse af pædiatriske patienter med transfusionsbetinget jernophobning bør kropsvægt, højde og kønsudvikling imidlertid monitoreres inden behandligsstart og med regelmæssige intervaller (hver 12. måned).

Kardiel dysfunktion er en kendt komplikation ved alvorlig jernoverbelastning. Hjertefunktionen bør monitoreres hos patienter, der har alvorlig jernoverbelastning, og som er under længerevarende behandling med Deferasirox "Sigillata".

Lactoseindhold

Disse dispergible tabletter indeholder lactosemonohydrat.

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dispergibel tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Sikkerheden af deferasirox i kombination med andre jernkelatorerer er ikke blevet klarlagt. Derfor må det ikke kombineres med andre jernkelatorer (se pkt. 4.3).

Interaktion med mad

Biotilgængeligheden for deferasirox dispergible tabletter blev øget i varierende omfang, når det blev indtaget samtidigt med mad. Deferasirox "Sigillata" dispergible tabletter skal derfor tages på tom mave mindst 30 minutter før et måltid og helst på samme tidspunkt hver dag (se punkterne 4.2 og 5.2).

Lægemidler, der kan øge den systemiske eksponering af deferasirox

Deferasiroxmetabolisme afhænger af UGT-enzymer. Samtidig administration af deferasirox (enkeltdosis på 30 mg/kg, dispergibel tablet-formulering) og den potente UGT-inducer, rifampicin, (gentagen dosis på 600 mg/dag) resulterede i en nedsat eksponering for deferasirox med 44 % (90 % CI: 37 %‑51 %) i et studie hos raske frivillige. Derfor kan samtidig anvendelse af Deferasirox "Sigillata" med potente UGT‑inducere (fx rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) resultere i nedsat effekt af Deferasirox "Sigillata". Patientens serumferritin bør monitoreres under og efter kombinationen, og Deferasirox "Sigillata"-dosis skal om nødvendigt justeres.

Cholestyramin reducerede signifikant deferasirox-eksponeringen i et mekanistisk studie for at bestemme graden af enterohepatisk recirkulation (se pkt. 5.2).

Interaktion med midazolam og andre lægemidler metaboliseret af CYP3A4

I et studie med raske frivillige, resulterede samtidig behandling med deferasirox dispergible tabletter og midazolam (et CYP3A4 test-substrat) i et fald i eksponering for midazolam på 17 % (90 % CI: 8 % ‑26 %). I den kliniske virkelighed kan denne effekt være mere udtalt. Derfor bør forsigtighed udvises, grundet en mulig nedsat effekt, når deferasirox kombineres med stoffer, der metaboliseres af CYP3A4 (fx ciclosporin, simvastatin, hormonelle antikoceptiva, bepridil og ergotamin).

Interaktion med repaglinid og andre lægemidler metaboliseret af CYP2C8

I et studie med raske frivillige blev det påvist, at administration af deferasirox, som moderat CYP2C8‑hæmmer (30 mg/kg daglig, dispergibel tablet-formulering) samtidig med repaglinid, et CYP2C8‑substrat givet som enkeltdosis på 0,5 mg, øgede AUC og Cmax for repaglinid med henholdsvis ca. 2,3 gange (90 % CI [2,03‑2,63]) og 1,6 gange (90 % CI [1,42‑1.84]). Da interaktionen ikke er blevet påvist med doser højere end 0,5 mg for repaglinid, skal samtidig brug af deferasirox og repaglinid undgås. Hvis kombinationen er nødvendig, skal der udføres nøje klinisk overvågning samt monitorering af blodglukose (se pkt. 4.4). Der kan ikke udelukkes interaktion mellem deferasirox og andre CYP2C8‑substrater som paclitaxel.

Interaktion med theophyllin og andre lægemidler metaboliseret af CYP1A2

I et studie med raske frivillige blev det påvist, at samtidig administration af deferasirox som CYP1A2- hæmmer (gentagen dosis på 30 mg/kg daglig, dispergibel tablet-formulering) og CYP1A2-substratet theophyllin (enkeltdosis på 120 mg) øgede theophyllin-AUC med 84 % (90 % CI: 73 % ‑95 %). Efter enkeltdosis-behandling var Cmax ikke påvirket, men en øget theophyllin-Cmax kan forventes ved kronisk dosering. Derfor anbefales det ikke at bruge deferasirox samtidigt med theofyllin. Hvis deferasirox og theophyllin anvendes samtidig, bør theophyllin-koncentrationen monitoreres, og reduktion af theophyllindosis bør overvejes. Interaktion mellem deferasirox og andre CYP1A2‑substrater kan ikke udelukkes. For substanser, som primært metaboliseres af CYP1A2, og som har et snævert terapeutisk indeks (fx clozapin, tizanidin), gælder de samme anbefalinger som for theofyllin.

Anden information

Samtidig administration af deferasirox og aluminiumholdige antacidapræparater er ikke formelt undersøgt. Det kan ikke anbefales at tage deferasirox dispergible tabletter sammen med aluminiumholdige antacidapræparater, selvom deferasirox har en lavere affinitet for aluminium end for jern.

Samtidig indgift af deferasirox med substanser, der har kendt ulcerogent potentiale, såsom NSAID’er (inklusive acetylsalicylsyre i høj dosis), kortikosteroider eller orale bisphosphonater kan øge risokoen for gastrointestinal toksicitet (se pkt. 4.4). Samtidig administration af deferasirox med antikoagulantia kan muligvis også øge risikoen for gastrointestinal blødning. Der kræves tæt monitorering, når deferasirox kombineres med disse substanser.

Samtidig administration af defirasirox og busulfan resulterede i øget eksponering (AUC) for busulfan, men mekanismen bag denne interaktion er ikke kendt. Hvis muligt skal farmakokinetikken (AUC, clearance) af en busulfan testdosis evalueres for at muliggøre dosisjustering.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for deferasirox under graviditet. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet ved doser, der var toksiske for moderen (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Som en forholdsregel frarådes det at anvende Deferasirox "Sigillata" under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt.

Deferasirox "Sigillata" kan nedsætte effekten af hormonale kontraceptiva (se pkt. 4.5). Kvinder i den fødedygtige alder anbefales at bruge yderligere eller alternative ikke-hormonale præventionsmidler når de tager Deferasirox "Sigillata" .

Amning

I dyrestudier blev det konstanteret, at deferasirox hurtigt og i udstrakt grad blev udskilt i mælken. Der blev ikke set nogen effekt på afkommet. Det vides ikke, om deferasirox uskilles i human mælk.

Amning frarådes under behandling med Deferasirox "Sigillata".

Fertilitet

Der er ingen fertilitetsdata tilgængelige for mennesker. Hos dyr er der ikke observeret utilsigtede påvirkninger af hanner eller hunners fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Deferasirox "Sigillata" påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som oplever den usædvanlige bivirkning svimmelhed, bør udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De hyppigste reaktioner, der er rapporteret under kronisk behandling i udførte kliniske studier med deferasirox dispergible tabletter hos voksne og pædiatriske patienter, inkluderer gastrointestinale forstyrrelser (hovedsageligt kvalme, opkastning, diarré eller abdominale smerter) og hududslæt. Diarré er oftere set hos pædiatriske patienter i alderen 2 til 5 år og hos ældre patienter. Disse reaktioner er dosisafhængige, og de er som oftest milde til moderate. Reaktionerne er generelt forbigående, og de holder for det meste op, selvom behandlingen fortsættes.

Under kliniske studier forekom dosisafhængige forhøjelser af serumkreatinin hos omkring 36 % af patienterne, selvom de fleste blev inden for normalområdet. Fald i gennemsnitlig kreatininclearance er observeret hos både pædiatriske og voksne patienter med beta-talassæmi og jernophobning i det første år af behandlingen, men der er tegn på, at dette ikke falder yderligere i de efterfølgende år af behandlingen. Forhøjelser af levertransaminaser er blevet rapporteret. Planer for sikkerhedsmonitorering for nyre- og leverparametre anbefales. Auditive (nedsat hørelse) og visuelle (uklarheder i linsen) forstyrrelser er ikke almindelige, og årlige undersøgelser anbefales også (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnson's syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ved brug af Deferasirox "Sigillata" (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er opstillet nedenfor med følgende opdeling: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 5**

|  |  |
| --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** |  |
| Ikke kendt: | Pancytopeni1, trombocytopeni1, forværret anæmi1, neutropeni1 |
| **Immunsystemet** |  |
| Ikke kendt: | Allergiske reaktioner (inkl. anafylaktiske reaktioner og angioødem)1 |
| **Metabolisme og ernæring** |  |
| Ikke kendt: | Metabolisk acidose1 |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |
| Ikke almindelig: | Angst, søvnforstyrrelser |
| **Nervesystemet** |  |
| Almindelig: | Hovedpine |
| Ikke almindelig: | Svimmelhed |
| **Øjne** |  |
| Ikke almindelig: | Katarakt, makulopati |
| Sjælden: | Optisk neuritis |
| **Øre og labyrint** |  |
| Ikke almindelig: | Døvhed |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | |
| Ikke almindelig: | Smerter i strubehoved |
| **Mave-tarm-kanalen** |  |
| Almindelig: | Diarré, forstoppelse, opkastning, kvalme, abdominalsmerter,  abdominal udspiling, dyspepsi |
| Ikke almindelig: | Gastrointestinal blødning, gastrisk ulcus (inklusive multiple ulcura), ulcus duodeni, gastritis |
| Sjælden: | Øsofagitis |
| Ikke kendt: | Gastrointestinal perforation1, akut pancreatitis1 |
| **Lever og galdeveje** |  |
| Almindelig: | Forhøjede aminotransferaser |
| Ikke almindelig: | Hepatitis, cholelithiasis |
| Ikke kendt: | Leversvigt1, 2 |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Almindelig: | Udslæt, kløe |
| Ikke almindelig: | Pigmentforstyrrelser |
| Sjælden: | Lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer  (DRESS) |
| Ikke kendt: | Stevens-Johnsons syndrom1, allergisk vaskulitis1, urticaria1, erythema multiforme1, alopeci1, toksisk epidermal nekrolyse (TEN) 1 |
| **Nyrer og urinveje** |  |
| Meget almindelig: | Forhøjet blodkreatinin |
| Almindelig: | Proteinuri |
| Ikke almindelig: | Renale tubulære forstyrrelser2 (erhvervet Fanconis syndrom),  glukosuri |
| Ikke kendt: | Akut nyresvigt1, 2, tubolointerstitial nefritis1, nefrolitiasis1, renal tubulær nekrose1 |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| Ikke almindelig: | Feber, ødem, træthed |

1 Bivirkninger indberettet fra erfaringer efter markedsføring. Disse stammer fra spontane rapporter, hvor det ikke altid er muligt at fastsætte en pålidelig frekvens eller årsagssammenhæng med eksponering af lægemidlet.

2 Svære former forbundet med ændringer i bevidstheden i sammenhæng med hyperammoniæmisk encefalopati er blevet rapporteret.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Galdesten og relaterede biliære sygdomme blev rapporteret hos omkring 2 % af patienterne. Forhøjelser af levertransaminase blev rapporteret som bivirkning hos 2 %. Transaminaseniveauer, der var mere end 10 gange over normalområdets øverste grænse, hvilket indikerer hepatitis, var usædvanlige (0,3 %). Efter markedsføring er leversvigt, som nogle gange var fatalt, blevet rapporteret med deferasirox (se pkt. 4.4). Der er efter markedsføring rapporteret om metabolisk acidose. Hovedparten af disse patienter havde nedsat nyrefunktion, renal tubulopati (Fanconis syndrom), eller diarré, eller forhold, hvor syre-base ubalance er en kendt komplikation (se pkt. 4.4). Der er rapporteret om tilfælde af alvorlig akut pancreatitis uden dokumenterede underliggende biliære tilstande. Som ved anden jernkelaterende behandling har højfrekvent høretab og linseuigennemsigtighed (tidlig katarakt) sjældent været observeret hos patienter i behandling med deferasirox (se pkt. 4.4).

Kreatininclearance ved transfusionsbetinget jernophobning

I en retrospektiv meta-analyse af 2.102 voksne og pædiatriske beta talassæmi-patienter med transfusionsbetinget jernophobning, der blev behandlet med deferasirox dispergible tabletter i 2 randomiserede og fire åbne studier af op til fem års varighed, blev der i løbet af det første behandlingsår observeret et gennemsnitligt fald i kreatininclearance på 13,2 % hos voksne patienter (95 % CI: ‑14,4 % til ‑12,1 %; n = 935) og på 9,9 % (95 % CI: -11,1 % til -8,6 %; n = 1.142) hos pædiatriske patienter. Hos 250 patienter, der blev fulgt i op til fem, blev der ikke observeret yderligere fald i det gennemsnitlige kreatininclearance-niveau.

Klinisk studie hos patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer

I et 1-årigt studie hos patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer og jernophobning (dispergible tabletter med en dosis på 10 mg/kg/dag) var diarré (9,1 %), udslæt (9,1 %) og kvalme (7,3 %) de hyppigste bivirkninger ved forsøgslægemidlet. Unormale værdier for serumkreatinin og kreatininclearance blev indberettet hos henholdsvis 5,5 % og 1,8 % patienterne. Stigninger i leveraminotransferaser til over 2 gange *baseline* og 5 gange den øvre grænse for normalværdien blev rapporteret hos 1,8 % af patienterne.

Pædiatrisk population

I to kliniske studier blev vækst og seksuel udvikling ikke påvirket hos pædiatriske patienter behandlet med deferasirox i op til 5 år (se pkt. 4.4).

Diarré er rapporteret oftere hos pædiatriske patienter i alderen 2 til 5 år end hos ældre patienter.

Renal tubulopati har hovedsagelig været rapporteret hos børn og unge med beta-talassæmi behandlet med deferasirox. I rapporter efter markesdsføring, blev det set at en stor del af tilfældende af metabolisk acidose forekom hos børn i forbindelse med Fanconis syndrom.

Der er blevet rapporteret om akut pancreatitis, særligt hos børn og unge.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Tidlige tegn på akut overdosering er bivirkninger relateret til mave-tarm-kanalen såsom mavesmerter, diarré, kvalme og opkast. Lever- og nyresygdomme er blevet rapporteret, herunder tilfælde af øget leverenzym og kreatin med bedring efter seponering af behandlingen. En fejlagtig administration, af en enkelt dosis på 90 mg/kg, resulterede i Fanconis syndrom, som forsvandt efter behandlingen.

Der findes ingen specifik antidot for desferasirox. Såfremt det er klinisk hensigtsmæssigt, kan standardprocedurer til behandling af overdosering og symptomatisk behandling være nødvendig.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Jern-chelaterende midler, ATC-kode: V03AC03.

Virkningsmekanisme

Deferasirox er en oralt aktiv kelator, der er stærkt selektiv for jern (III). Det er en tridentat ligand, der binder jern med høj affinitet med en ratio på 2:1. Deferasirox fremmer ekskretionen af jern, primært i fæces. Deferasirox har lav affinitet for zink og kobber, og forårsager ikke lave serum-niveauer for disse metaller.

Farmakodynamisk virkning

I et studie i metabolisk jernbalance hos voksne talassæmipatienter med jernophobning, forårsagede daglige defereasirox-doser på 10, 20 og 40 mg/kg (dispergibel tablet-formulering) en gennemsnitlig nettoudskillelse på henholdsvis 0,119, 0,329 og 0,445 mg Fe/kg kropsvægt/dag.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kliniske studier omkring virkningen blev udført med deferasirox dispergible tabletter.

Sammenlignet med formuleringen af deferasirox dispergible tabletter er dosis af formuleringen deferasirox granulat 34 % lavere, og dosis af deferasirox filmovertrukne tabletter er 30 % lavere end dosis af deferasirox dispergible tabletter, afrundet til nærmeste hele tablet (se pkt. 5.2).

Deferasirox er undersøgt hos 411 voksne (alder ≥ 16 år) og 292 pædiatriske patienter (alder 2 til < 16 år) med kronisk jernophobning forårsaget af blodtransfusioner. Af de pædiatriske patienter var 52 af disse 2 til 5 år gamle. De underliggende tilstande, der krævede blodtransfusion, inkluderede beta-talassæmi, seglcelleanæmi og andre medfødte og erhvervede anæmier (myelodysplastiske syndromer [MDS], Diamond-Blackfan-syndrom, aplastisk anæmi og andre meget sjældne anæmier).

Daglig behandling med den dispergible tablet-formulering med doser på 20 og 30 mg/kg i et år hos voksne og pædiatriske patienter med beta-talassæmi, som hyppigt modtog transfusioner, førte til reduktioner i indikatorer for totalt kropsjern; lever-jernkoncentrationen blev reduceret med henholdsvis omkring -0,4 og -8 mg Fe/g lever (biopsi-tørvægt) i gennemsnit, og serumferritin blev reduceret med henholdsvis omkring -36 og -926 µg/l i gennemsnit. Ved samme doser var ratioen for jernudskillelse: jernindtag henholdsvis 1,02 (hvilket indikerer netto-jernbalance) og 1,67 (hvilket indikerer netto-jernudskillelse). Deferasirox forårsagede lignende respons hos patienter med jernophobning med andre anæmier. Daglige doser på 10 mg/kg (dispergibel tablet-formulering) i et år kunne opretholde leverjern og serumferritinniveauer og forårsage netto jernbalance hos patienter, der sjældent modtog transfusioner eller udskiftnings­transfusioner. Serumferritin, der blev vurderet ved månedlig monitorering, afspejlede ændringer i lever-jernkoncentration. Dette tyder på, at tendenser i serumferritin kan anvendes til at monitorere respons på behandling. Begrænsede kliniske data (29 patienter med normal hjertefunktion ved *baseline*), der blev opnået med MRI, indikerer, at behandling med deferasirox 10-30 mg/kg/dag (dispergible tabletter) i 1 år også kan reducere jern-niveauer i hjertet (i gennemsnit, MRI T2\* øget fra 18,3 til 23,0 millisekunder).

Hovedanalysen af det afgørende sammenligningsstudie hos 586 patienter med beta-talassæmi og transfusionsbetinget jernophobning viste ikke non-inferiority af deferasirox dispergible tabletter sammenlignet med deferoxamin i analysen af den totale patientpopulation. I en post-hoc-analyse af dette studie blev non-inferiority-kriteriet opnået i undergruppen af patienter med lever- jernkoncentration ≥ 7 mg Fe/g biopsi-tørvægt behandlet med deferasirox dispergible tabletter (20 og 30 mg/kg) eller deferoxamin (35 til ≥ 50 mg/kg). Hos patienter med lever-jernkoncentration < 7 mg Fe/g biopsi-tørvægt, der blev behandlet med deferasirox dispergible tabletter (5 og 10 mg/kg) eller deferoxamin (20 eller 35 mg/kg), blev non-inferiority imidlertid ikke opnået. Dette skyldtes ubalance i doseringen af de to kelatorer. Denne ubalance opstod, fordi patienter på deferoxamin fik tilladelse til at blive på deres før-studiedosering, selvom denne dosis var højere end den protokolspecificerede dosis. 56 patienter under 6 år deltog i dette afgørende studie, 28 af dem modtagende deferasirox dispergible tabletter.

Det fremgik af prækliniske og kliniske studier, at deferasirox dispergible tabletter kunne være ligeså aktivt som deferoxamin, når det blev administreret i en dosisratio på 2:1 (det vil sige en dosis af deferasirox dispergible tabletter, der numerisk er halvdelen af deferoxamindosis). Imidlertid blev denne dosisrekommendation ikke vurderet prospektivt i de kliniske studier.

I tillæg, producerede deferasirox dispergible tabletter i dosis op til 20 og 30 mg/kg et fald i lever- jernkoncentration og serumferritin sammenlignelig med det opnået hos patienter med beta-talassæmi. Dette forekom hos patienter med lever-jernkoncentration ≥ 7 mg Fe/g biopsi-tørvægt med forskellige sjældne anæmier eller seglcellesygdom.

Der blev udført et placebo-kontrolleret randomiseret studie hos 225 patienter med MDS (lav/int‑1 risiko) og transfusionsbetinget jernophobning. Resultaterne af studiet antyder, at der er en positiv effekt af deferasirox på hændelsesfri overlevelsesrate (EFS, et sammensat endepunkt inklusive ikke-dødelig hjerte- eller leverpåvirkning) og på serumferitinniveauer. Sikkerhedsprofilen var i overensstemmelse med tidligere studier hos voksne MDS patienter.

267 børn i alderen 2 til < 6 år (ved studieoptagelse) med transfusionsbetinget hæmosiderose fik deferasirox i et 5-års observationsstudie. Der var ingen klinisk relevante forskelle i sikkerhed og tolerabilitet af deferasirox hos pædiatriske patienter i alderen 2 til < 6 år sammenlignet med den samlede population af voksne og ældre børn, inklusive stigning i serumkreatinin på > 33 % og over den øvre normalgrænse ved ≥ 2 på hinanden følgende målinger (3,1 %) samt stigning i alanin-aminotransferase (ALAT) til mere end

5 gange den øvre normalgrænse (4,3 %). Der blev rapporteret enkeltstående tilfælde af stigning i ALAT og aspartat-aminotransferase hos henholdsvis 20,0 % og 8,3 % af de 145 patienter, som gennemførte studiet.

173 voksne og pædiatriske patienter med transfusionsafhængig talassæmi eller myelodysplastisk syndrom blev behandlet i 24 uger i et studie, der undersøgte sikkerheden af deferasirox filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter. Der blev observeret en sammenlignelig sikkerhedsprofil for filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter.

Et åbent 1:1 randomiseret studie blev udført på 224 pædiatriske patienter i alderen 2 til <18 år med transfusionsafhængig anæmi og jernophobning for at evaluere compliance, virkning og sikkerhed af deferasirox granulatformulering sammenlignet med den dispergible tabletformulering. Størstedelen af patienterne (142, 63,4 %) i undersøgelsen havde beta-thalassæmi major, 108 (48,2 %) patienter var naive over for behandling med jernkelering (ICT) (medianalder 2 år, 92,6 % i alderen 2 til <10 år) og 116 (51,8 %) var ICT forbehandlet (medianalder 7,5 år, 71,6 % i alderen 2 til <10 år), hvoraf 68,1 % tidligere havde fået deferasirox. I den primære analyse udført hos ICT-naive patienter, efter 24 ugers behandling, var overholdelsesgraden henholdsvis 84,26 % og 86,84 % for deferasirox dispergergible tabletter og for deferasirox granulat uden statistisk signifikant forskel. Tilsvarende var der ingen statistisk signifikant forskel i gennemsnitlige ændringer fra baseline i serumferritin (SF) værdier mellem de to behandlingsgrupper (-171,52 μg/l [95% CI: -517,40, 174,36] for dispergible tabletter [DT] og 4,84 μg/l [95% CI: -333,58, 343,27] for granulatformuleringen, forskel mellem middelværdier [granulater – DT] 176,36 μg/l [95% CI: -129,00, 481,72], tosidet p-værdi = 0,25). Undersøgelsen konkluderede, at compliance og virkning ikke var forskellig mellem de to behandlingsgrupper med henholdsvis deferasirox granulat og deferasirox dispergible tabletter på forskellige tidspunkter (24 og 48 uger). Sikkerhedsprofilen var generelt sammenlignelig mellem granulat og de dispergible tabletformuleringer.

Deferasirox dispergible tabletter blev vurderet i et 1-årigt randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie hos patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer og jernophobning. Studiet sammenlignede virkningen af to forskellige deferasirox dispergibel tablet- behandlinger (startdoser på 5 og 10 mg/kg/dag, 55 patienter i hver arm) og tilsvarende placebo (56 patienter). Studiet indrullerede 145 voksne og 21 pædiatriske patienter. Den primære effektparameter var ændringen i jernkoncentrationen i leveren (LIC) fra *baseline* efter 12 måneders behandling. En af de sekundære effektparametre var ændringen i serumferritin mellem *baseline* og fjerde kvartal. Ved en startdosis på 10 mg/kg/dag medførte deferasirox dispergible tabletter reduktioner i indikatorer for total-jern i kroppen. I gennemsnit faldt jernkoncentrationen i leveren med 3,80 mg Fe/g tørvægt hos patienter, der blev behandlet med deferasirox dispergible tabletter (startdosis 10 mg/kg/dag), og steg med 0,38 mg Fe/g tørvægt hos patienter, der fik placebo (p<0,001). I gennemsnit faldt serumferritin med 222,0 µg/l hos patienter, der blev behandlet med deferasirox dispergible tabletter (startdosis 10 mg/kg/dag), og steg med 115 µg/l hos patienter, der fik placebo (p<0,001).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Deferasirox granulat og filmovertrukne tabletter viser højere biotilgængelighed sammenlignet med deferasirox dispergible tabletter. Efter justering af styrken var granulatformuleringen (styrke med 4 x 90 mg) og den filmovertrukne tabletformulering (styrke med 360 mg) ækvivalente med deferasirox dispergible tabletter (styrke med 500 mg) med hensyn til det gennemsnitlige areal under plasmakoncentrationstidskurven (AUC) under fastende betingelser. Cmax blev øget med 34% (90% CI: 27,9% - 40,3%) for granulaterne og med 30% (90% CI: 20,3% - 40,0%) for de filmovertrukne tabletter. En klinisk eksponerings-/responsanalyse viste imidlertid ingen tegn på klinisk relevante virkninger af en sådan stigning.

Absorption

Deferasirox (dispergibel tablet formulering) bliver absorberet efter oral administration med en mediantid til maximum plasmakoncentration (tmax) på omkring 1,5 til 4 timer. Deferasiox’ absolutte biotilgængelighed (AUC) (dispergible tabletter) er omkring 70 % sammenlignet med en intravenøs dosis. Total eksponering (AUC) var cirka fordoblet, når det blev taget samtidigt med høj-fedtholdig morgenmad (fedtindhold > 50 % af kalorierne) og med omkring 50 %, når det blev taget samtidigt med en almindelig morgenmad. Biotilgængeligheden (AUC) for deferasirox var kun moderat (ca. 13-25 %) forhøjet, når det blev taget 30 minutter før måltider med normalt eller højt fedtindhold.

Fordeling

Deferasirox er stærkt (99 %) proteinbundet til plasmaproteiner. Deferasirox er næsten udelukkende bundet til serum-albumin, og har et lavt fordelingsvolumen på omkring

14 liter i voksne.

Biotransformation

Glucoronidering er den primære metaboliske vej for deferasirox, med efterfølgende udskillelse i galden. Dekonjugering af glukuronider i tarmen og efterfølgende reabsorption (enterohepatisk recirkulation) er sandsynlig: i et studie med raske frivillige resulterede administration af cholestyramin efter en enkelt dosis deferasirox i en 45 % nedsættelse i eksponeringen (AUC) af deferasirox.

Deferasirox bliver primært gluconideret af UGT1A1 og i mindre grad af UGT1A3.

CYP450-katalyseret (oxidativ) metabolisme af deferasirox er tilsyneladende mindre i mennesker (8 %).

*In vitro* blev der ikke observeret hæmning af deferasirox-metabolisme af hydroxyurea.

Elimination

Deferasirox og dets metabolitter bliver primært udskilt i fæces (84 % af dosis). Renal udskillelse af deferasirox og dets metabolitter er minimal (8 % af dosis). Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid (t1/2) varierede fra 8 til 16 timer. Transportproteinerne MRP2 og MXR (BCRP) er involveret i den biliære udskillelse af deferasirox.

Linearitet/non-linearitet

Cmax og AUC0-24t for deferasirox øgedes næsten lineært med dosis ved ligevægtstilstande. Ved gentagen dosering øgedes eksponeringen med en akkumulationsfaktor på 1,3 til 2,3.

Karakteristika i patienter

*Pædiatriske patienter*

Den samlede eksponering af unge (12 til ≤ 17 år) og børn (2 til ≤ 12 år) for deferasirox efter enkelte og gentagne doser var lavere end for voksne patienter. Hos børn under 6 år var eksponeringen omkring 50 % lavere end hos voksne. Da dosering er justeret individuelt i henhold til respons, forventes dette ikke at have kliniske konsekvenser.

*Køn*

Kvinder har en moderat mindre påviselig clearance (med 17,5 %) for deferasirox sammenlignet med mænd. Da dosering er justeret individuelt i henhold til respons, forventes dette ikke at have kliniske konsekvenser.

*Ældre patienter*

Farmakokinetiken for deferasirox er ikke undersøgt for ældre patienter (65 år eller derover).

*Nedsat nyre- eller leverfunktion*

Farmakokinetiken for deferasirox er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Farmakokinetikken af deferasirox blev ikke påvirket af lever-aminotransferaseværdier på op til 5 gange den øvre grænse af normalområdet.

I et klinisk studie, hvor der blev givet enkeltdoser på 20 mg/kg deferasirox dispergibel tabletter, var den gennemsnitlige eksponering øget med 16 % hos personer med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class A) og med 76 % hos personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class B) sammenlignet med personer med normal leverfunktion. Den gennemsnitlige Cmax af deferasirox hos personer med let til moderat nedsat leverfunktion var øget med 22 %. Eksponeringen var øget med 2,8 gange hos en person med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class C) (se pkt. 4.2 og 4.4).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet eller karcinogenicitet. De primære fund var nyretoksicitet og linseuklarhed (katarakt). Lignende fund er set i neonatale og unge dyr. Nyretoksiciteten menes primært at skyldes jernmangel hos dyr, der ikke tidligere havde ophobning af jern.

Tests for genotoksicitet *in vitro* var negative (Ames test, chromosomal aberrationtest). Ved dødelige doser i ikke-jernophobede rotter forårsagede deferasirox dannelse af mikronuclei *in vivo* i knoglemarven, men ikke i leveren. Sådanne effekter blev ikke set hos jern-præeksponerede rotter. Deferasirox var ikke carcinogent, når det blev administreret til rotter i et 2-års studie og transgene p53+/- heterozygote mus i et 6-måneders studie.

Potentialet for reproduktionstoksicitet blev vurderet i rotter og kaniner. Deferasirox var ikke teratogent. Derimod forårsagede deferasirox øget frekvens af skeletale forandringer og dødfødte unger hos rotter ved høje doser, der var stærkt toksiske for den ikke-jernophobede moder. Deferasirox forårsagede ikke andre effekter på fertilitet eller reproduktion.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Crospovidon type A (E1202)

Povidon K30 (E1201)

Natriumlaurilsulfat

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Opløsning i kulsyreholdige drikke eller mælk er ikke anbefalet grundet henholdsvis skumning og langsom opløsning.

**6.3 Opbevaringstid**

24 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PE/PVDC/PE/PVC aluminium blisterpakning.

Pakningsstørrelser: 30 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sigillata Limited

Inniscarra

Main Street

Rathcoole

Co. Dublin D24 E029

Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

125 mg: 62167

250 mg: 62168

500 mg: 62169

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. april 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

21. december 2023