

EXJADE®

▼ M R F

Novartis

Dispergerbar tablett 250 mg

(Benvit, rund, platt tablett med fasade kanter och märkta (NVR på ena sidan och J 250 på den andra))

Medel vid järnförgiftning

Aktiv substans:

Deferasirox

ATC-kod:

V03AC03

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

EXJADE® dispergerbar tablett 125 mg, 250 mg och 500 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-07-25 (125 mg, 250 mg och 500 mg dispergerbara tabletter).

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

EXJADE 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.

EXJADE 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.

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

Kontraindikationer

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

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

Patienter med skattat kreatininclearance <60 ml/min.

Dosering

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

Dosering

Transfusionsberoende järninlagring

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

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

Försiktighet ska vidtas under behandling med kelatkomplexbildare för att minimera risken för över-kelatering hos alla patienter (se Varningar och försiktighet).

Vid byte från filmdragerade tabletter/granulat till dispergerbara tabletter, ska dosen av dispergerbara tabletter vara 40 % högre än

dosen av filmdragerade tabletter/granulat, avrundat till närmaste hela tablett.

Motsvarande doser för de olika formuleringarna visas i tabellen nedan.

Tabell 1 Rekommenderade doser för transfusionsberoende järninlagring

	Filmdragerade tabletter/granulat	Dispergerbara tabletter	Transfusioner		Serum ferritin
Start dos	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag	Efter 20 enheter (omkring 100 ml/kg) av PRBC	eller	>1 000 µg/l
Alternativa startdoser	21 mg/kg/dag	30 mg/kg/dag	>14 ml/kg/månad av PRBC (ca >4 enheter/månad för en vuxen)		
	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag	<7 ml/kg/månad av PRBC (ca <2		

			enheter/månad för en vuxen)		
För patienter välinställda på deferoxamin	En tredjedel av deferoxamin dosen	Halva deferoxamin dosen			
Kontroll					Månatligen
Målintervall					500-1 000 µg/l
Steg för dosjustering (var 3-6:e månad)	Ökning				>2 500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/dag Upp till 28 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag Upp till 40 mg/kg/dag			
	Minskning				
	3,5 - 7 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag			<2 500 µg/l
	Hos patienter som behandlats med doser >21 mg/kg/dag	Hos patienter som behandlats med doser >30 mg/kg/dag			

	<ul style="list-style-type: none"> När målet har uppnåtts 				500-1 000 µg/l
Maxdos	28 mg/kg/dag	40 mg/kg/dag			
Överväg avbrott					<500 µg/l

Startdos

Den rekommenderade initiala dygnsdosen av EXJADE dispergerbara tabletter är 20 mg/kg kroppsvikt.

En initial dygnsdos på 30 mg/kg kan övervägas för patienter som kräver reduktion av för höga järnnivåer och som också får erytrocytkoncentrat i en mängd som överstiger 14 ml/kg/månad (omkring 4 enheter/månad eller däröver för en vuxen).

En initial dygnsdos på 10 mg/kg kan övervägas för patienter som inte kräver reduktion av för höga järnnivåer och som också får erytrocytkoncentrat i en mängd som understiger 7 ml/kg/månad (omkring 2 enheter/månad eller därunder för en vuxen). Patientsvar måste kontrolleras och en dosökning skall övervägas om ej tillräcklig effekt har erhållits (se Farmakodynamik).

För patienter som redan är välinställda på behandling med deferoxamin kan en startdos av EXJADE dispergerbara tabletter som är numeriskt hälften så stor som deferoxamindosen övervägas (exempelvis kan en patient som får 40 mg/kg/dag av deferoxamin 5 dagar per vecka (eller motsvarande) överföras till en initial

dygnsdos på 20 mg/kg/dag av EXJADE dispergerbara tabletter). När detta resulterar i en daglig dos lägre än 20 mg/kg kroppsvikt måste patientsvar kontrolleras och en dosökning skall övervägas om ej tillräcklig effekt har erhållits (se Farmakodynamik).

Dosjustering

Det rekommenderas att serumferritin kontrolleras varje månad och att dosen av EXJADE, om så behövs, justeras var 3:e till var 6:e månad med ledning av hur serumferritinvärdet utvecklar sig. Dosjusteringar kan göras i steg om 5 till 10 mg/kg och skall skräddarsys utifrån den enskilda patientens svar och behandlingsmål (bibehållande eller minskning av järnbelastningen). Hos patienter som inte är tillräckligt kontrollerade med doser på 30 mg/kg (t ex. serumferritinnivåer persistent över 2 500 µg/l och ej sjunkande med tiden), kan doser upp till 40 mg/kg övervägas. Tillgången på långtids effekt- och säkerhetsdata för EXJADE dispergerbara tabletter vid doser över 30 mg/kg är begränsad (264 patienter har följts i genomsnitt 1 år efter dosupptrappning). Vid mycket dålig kontroll av hemosideros vid doser upp till 30 mg/kg kommer troligen inte en ytterligare ökning (till maximalt 40 mg/kg) uppnå tillfredsställande kontroll och alternativa behandlingsmöjligheter bör övervägas. Om tillfredsställande kontroll inte uppnås vid doser över 30 mg/kg ska behandling med dessa doser inte fortsätta utan alternativa behandlingsmöjligheter bör om möjligt övervägas. Doser på över 40 mg/kg rekommenderas inte på grund av att det endast finns begränsad erfarenhet av doser som överstiger denna nivå.

Hos patienter som behandlats med doser över 30 mg/kg bör dosreduktion i steg om 5 till 10 mg/kg övervägas när kontroll uppnåtts (t ex serumferritinnivåer persistent under 2 500 µg/l och

sjunkande med tiden). Hos patienter vilkas serumferritinnivå har nått målet (vanligtvis mellan 500 och 1 000 µg/l), bör stegvis dosminskning med 5 eller 10 mg/kg övervägas för att behålla serumferritinnivåer inom målintervallet och för att minska risken för över-kelatering. Om serumferritin genomgående ligger under 500 µg/l skall behandlingsavbrott övervägas (se Varningar och försiktighet).

Icke transfusionsberoende talassemi

Kelatbehandling bör endast initieras när det finns bevis för att ökad järninlagring föreligger (lever-järnkonzentration [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 Varningar och försiktighet).

Vid byte från filmdragerade tabletter/granulat till dispergerbara tabletter, bör dosen av dispergerbara tabletter vara 40 % högre än dosen av filmdragerade tabletter/granulat, avrundat till närmaste hela tablett.

Motsvarande doser för de olika formuleringarna visas i tabellen nedan.

Tabell 2 Rekommenderade doser för icke transfusionsberoende talassemi

	Filmdragerade tabletter/granulat	Dispergerbara tabletter	Järn-konzentration i lever (LIC)*		Serum ferritin
--	----------------------------------	-------------------------	-----------------------------------	--	----------------

Startdos	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag	≥5 mg Fe/g dw	eller	>800 µg/l
Kontroll					Månatlige n
Steg för dosjusteri ng (var 3-6:e månad)	Ökning		≥7 mg Fe/g dw	eller	>2 000 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag			
	Minskning		<7 mg Fe/g dw	eller	≤2 000 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag			
Maxdos	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag			
	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag			
	För vuxna		ej utvärderat	och	≤2 000 µg/l
	För pediatrika patienter				
Avbrott			<3 mg Fe/g dw	eller	<300 µg/l
Åter-beha ndling			Rekommenderas ej		

*LIC är den föredragna metoden för att bestämma järnöverskott.

Startdos

Den rekommenderade initiala dygnsdosen av EXJADE dispergerbara tabletter hos patienter med icke transfusionsberoende talassemi är 10 mg/kg kroppsvikt.

Dosjustering

Det rekommenderas att serumferritin kontrolleras varje månad för att utvärdera patientens svar på behandling och för att minimera risken för över-kelatering (se Varningar och Försiktighet). Efter var 3:e till 6:e månad av behandling, bör en dosökning i steg om 5 till 10 mg/kg övervägas om patientens LIC är ≥ 7 mg Fe/g torrsvikt, alternativt om serumferritinvärdet konsekvent är >2000 $\mu\text{g/l}$ och inte visar på en nedåtgående trend samt att patienten tolererar läkemedlet väl. Doser över 20 mg/kg rekommenderas inte eftersom det inte finns någon erfarenhet av doser över denna nivå hos patienter med icke transfusionsberoende talassemi.

Hos patienter där LIC inte bedömdes och serumferritinnivån är ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$, bör dosen inte överstiga 10 mg/kg.

För patienter där dosen ökades till >10 mg/kg, rekommenderas en dosreduktion på 10 mg/kg eller mindre när LIC är <7 mg Fe/g torrsvikt eller serumferritinnivån är ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$.

Behandlingsavbrott

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

Särskilda grupper

Äldre patienter (≥ 65 år)

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

Pediatrik population

Transfusionsberoende järninlagring:

Dosrekommendationerna för barn 2 till 17 år med ökad järninlagring av transfusion är desamma som för vuxna (se Dosering). Det rekommenderas att serumferritin kontrolleras varje månad för att utvärdera patientens svar på behandling och för att minimera risken för över-kelatering (se Varningar och försiktighet). 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 Farmakodynamik). Denna åldersgrupp kan därför behöva högre doser än vad som krävs för vuxna. Emellertid skall den initiala dosen vara samma som för vuxna, med efterföljande individuell titrering.

Icke transfusionsberoende talassemi:

Hos barn med icke transfusionsberoende talassemi, bör dosen inte överstiga 10 mg/kg. Hos dessa patienter är tätare kontroller av LIC och serumferritin nödvändigt för att undvika överkelatering (se Varningar och försiktighet). Utöver månatliga seruferritinutvärderingar, så bör LIC kontrolleras var tredje månad när serumferritin är ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Barn i åldern nyfödd till 23 månader:

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

EXJADE har inte studerats på patienter med nedsatt njurfunktion och är kontraindicerad för patienter med skattat kreatininclearance <60 ml/min (se Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Patienter med nedsatt leverfunktion

EXJADE rekommenderas inte hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B), bör dosen reduceras markant följt av en gradvis ökning upp till en gräns på 50 % (se Varningar och försiktighet och Farmakokinetik). EXJADE 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 Varningar och försiktighet).

Administreringssätt

För oral användning.

EXJADE dispergerbara tabletter skall tas en gång per dag på fastande mage, minst 30 minuter före måltid och helst vid samma tid varje dag (se Interaktioner och Farmakokinetik).

De dispergerbara tablettorna löses under omrörning i ett glas med vatten, alternativt apelsin- eller äppeljuice (100 till 200 ml), tills man fått en homogen suspension. Efter det att suspensionen svalts ned måste en eventuell rest på nytt slammats upp i en liten mängd vatten eller juice och sväljas ned. Tablettorna får inte tuggas eller sväljas hela (se även Blandbarhet).

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 utsättande av läkemedlet. I vissa fall observerades endast en stabilisering av serumkreatinivärdena efter dossänkning. Fall med akut njursvikt har rapporterats efter att deferasirox börjat marknadsföras (se Biverkningar). 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 EXJADE dispergerbara

tabletter till doser över 30 mg/kg kan en ökad risk för renala biverkningar med EXJADE dispergerbara tabletter vid doser över 30 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 varje vecka den första månaden efter terapistart eller efter ändrad behandling med EXJADE (inklusive byte av formulering) och därefter kontrolleras före behandling, varje 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 EXJADE dispergerbara tabletter 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 EXJADE-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 Exjade.

Tabell 3 Dosjustering och behandlingsavbrott för kontroll av njuren

	Serum kreatinin		Kreatininclearance
Före start av behandling	Två gånger (2x)	och	En gång (1x)
Kontraindicerat			<60 ml/min
Kontroller			
<ul style="list-style-type: none"> Första månaden efter behandlingsstart eller dosjustering (inklusive byte av formulering) 	Varje vecka	och	Varje vecka
<ul style="list-style-type: none"> Därefter 	Månatligen	och	Månatligen
<p>Minskning av dygnsdosen med 10 mg/kg/dag (dispergerbar tablett), <i>om följande renala parametrar observeras vid två på varandra följande besök och inte kan tillskrivas andra orsaker</i></p>			
Vuxna patienter		och	

	>33% över genomsnittet före behandling		Minskning <LLN* (<90 ml/min)
Pediatriska patienter	> åldersanpassad ULN**	och/eller	Minskning <LLN* (<90 ml/min)

Efter dosreduktion, avbryt behandlingen om

Vuxna och barn	förblir >33% över genomsnittet före behandling	och/eller	Minskning <LLN* (<90 ml/min)
----------------	---------------------------------------------------------	-----------	------------------------------------

*LLN: lower limit of the normal range, undre normalvärdesgräns

**ULN: upper limit of the normal range, övre normalvärdesgräns

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

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

- Proteinuri (provtagning ska utföras innan behandling och därefter månatligen)
- Glykosuri hos icke-diabetiker och låga nivåer av serumkalium, fosfat, magnesium eller urat, fosfaturi, aminoaciduri (kontrollera efter behov).

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

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

- Kvarstående förhöjt serumkreatinin 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 Exjade. 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 morbiditet inklusive redan förekommande levercirrhos. Dock kan inte deferasirox roll som bidragande eller försvårande faktor uteslutas (se Biverkningar).

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

skall EXJADE 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, följt av en successiv dosupptrappning, övervägas.

EXJADE rekommenderas inte för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se Farmakokinetik).

Tabell 4 Sammanfattning av rekommenderade säkerhetskontroller

Prov	Frekvens
Serumkreatinin	Vid två tillfällen före behandling. Varje vecka under första behandlingsmånaden och efter dosändring (inklusive byte av formulering). Därefter månadsvis.
Kreatininclearance och/eller plasma cystatin C	Före behandling. Varje vecka under första behandlingsmånaden eller efter dosändring (inklusive byte av formulering). Därefter månadsvis.
Proteinuri	Före behandling. Därefter månadsvis
Andra markörer för funktion i njurtubuli (såsom glukosuri hos icke-diabetiker och låga nivåer	Vid behov.

kalium, fosfat, magnesium eller urat i serum, fosfaturi, aminoaciduri)	
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 EXJADE vara begränsad och vara lägre än riskerna. Som följd rekommenderas inte behandling med EXJADE 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 Farmakodynamik). Som en konsekvens, så bör EXJADE 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 EXJADE, 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 Biverkningar). 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 EXJADE och omgående starta ytterligare utredning och behandling om en allvarlig mag-tarmbiverkning misstänks. Försiktighet skall iakttas hos patienter som behandlas med EXJADE 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 Interaktioner).

Hudsjukdomar

Hudutslag kan uppträda under EXJADE-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 EXJADE avslutas omedelbart och inte återinföras. Vid förskrivning ska patienter

informerar 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 Biverkningar). Om sådana reaktioner inträffar skall EXJADE 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 Kontraindikationer).

Syn och hörsel

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

Blodsjukdomar

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

Andra överväganden

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

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

I två kliniska studier var varken tillväxt eller den sexuella utvecklingen påverkad hos barn som behandlats med deferasirox i upp till 5 år (se Biverkningar). 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 EXJADE skall hjärtats funktion undersökas hos patienter med svår järninlagring.

Laktosinnehåll

De dispergerbara tablettorna innehåller laktos.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Interaktioner

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

Interaktion med föda

Biotillgängligheten för deferasirox ökade i varierande omfattning vid intag tillsammans med föda. EXJADE dispergerbara tabletter skall därför intas på fastande mage, minst 30 minuter före måltid och helst vid samma tid varje dag (se Kontraindikationer och Farmakokinetik).

Medel som kan minska den systemiska exponeringen för EXJADE

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

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

Interaktion med midazolam 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 Varningar och försiktighet). 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 Varningar och försiktighet). 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.

Graviditet

Kategori B:3.

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

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

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

Amning

Grupp IVa.

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 EXJADE rekommenderas inte.

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

rekommenderas. Påverkan på hörsel (hörselnedsättning) och syn (linsgrumling) är mindre vanligt förekommande, och årliga kontroller rekommenderas (se Varningar och försiktighet).

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 Exjade (se Varningar och försiktighet).

Lista i tabellform över biverkningarna

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

Tabell 5

Blodet och lymfsystemet

Ingen känd frekvens: Pancytopeni¹, trombocytopeni¹, förvärrad anemi¹, neutropeni

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktiska reaktioner och angioödem)¹

Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens Metabolisk acidosis

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Ångest, sömnbesvär

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk

Mindre vanliga: Yrsel

Ögon

Mindre vanliga: Katarakt, makulopati

Sällsynta: Opticusneurit

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Dövhet

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Laryngeal smärta

Magtarmkanalen

Vanliga: Diarré, förstoppning, kräkningar, illamående, buksmärtor, utspänd buk, dyspepsi

Mindre vanliga: Gastrointestinal blödning, magsår (inklusive multipla sår), duodenalsår, gastrit

Sällsynta: Esofagit

Ingen känd frekvens: Gastrointestinal perforation¹, akut pankreatit¹

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 nekrolys (TEN) ¹
Njurar och urinvägar	
Mycket vanliga:	Ökning av blodkreatinin
Vanliga:	Proteinuri
Mindre vanliga:	Tubulär njursjukdom ² (förvärvat Fanconi syndrom), glykosuri Akut njursvikt ^{1, 2} ,
Ingen känd frekvens:	tubulointerstitiell nefrit ¹ , njursten, tubulär nekros
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 fastsälla 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 dispergerbar tablett, särskilt hos patienter med redan förekommande levercirrhos (se Varningar och försiktighet). 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 Varningar och försiktighet). 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 Varningar och försiktighet).

Kreatininclearance vid transfusionsberoende järninlagring

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

Klinisk studie på patienter med icke transfusionsberoende talassemi

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

Pediatrik population

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

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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska effektstudier genomfördes med deferasirox dispergerbara tabletter

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

Daglig behandling med deferasirox dispergerbar tablett i doser på och 30 mg/kg i ett år hos vuxna och barn med frekventa transfusioner och med betatalassemi ledde till att indikatorer på totalt kroppsjärn gick ned. Sålunda minskade järnkonzentrationen i levern med omkring -0,4 respektive -8,9 mg Fe/g lever (biopsi, torrsvikt (dw)) i genomsnitt, och serumferritin minskade med omkring -36 respektive -926 $\mu\text{g/l}$ i genomsnitt. Vid samma doser var kvoterna för järnutsöndringen: järnintaget 1,02 (vilket indikerar nettobalans för järn) respektive 1,67 (vilket indikerar nettobortskaffande av järn). Deferasirox medförde liknande behandlingssvar hos patienter med ökad järninlagring på grund av

andra anemier. Dygnsdoser på 10 mg/kg (dispergerbar tablett) i ett år kunde bibehålla nivåerna för leverjärn och serumferritin och leda till nettobalans av järn hos patienter som får oregelbundna transfusioner eller som får utbytestransfusioner. Serumferritin som bestämdes vid månatliga kontroller återspeglade förändringar i järnkonzentrationen i levern, vilket tyder på att trender i serumferritinnivån kan användas för att följa terapivaret. Begränsade kliniska data (29 patienter med normal hjärtfunktion vid studiestart) från undersökning med MRT tyder på att behandling med deferasirox 10-30 mg/kg/dag (dispergerbar tablett) i 1 år också kan minska järnnivåerna i hjärtat (i genomsnitt ökade MRT T2* från 18,3 till 23,0 millisekunder).

I den primära analysen av den jämförande pivotala studien hos 586 patienter med betatalassemi och transfusionsberoende järninlagring kunde man ej visa att deferasirox dispergerbara tabletter inte var sämre än (non-inferiority) deferoxamin vid analys av hela patientgruppen. Det föreföll utifrån en post-hoc analys av studien att subgruppen med patienter som hade leverjärnkonzentration ≥ 7 mg Fe/g torrsvikt behandlade med deferasirox dispergerbara tabletter (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 dispergerbara tabletter (5 och 10 mg/kg) eller deferoxamin (20 - ≥ 35 mg/kg), inte non-inferiority fastställas beroende på oproportionerlig dosering av de två kelatkomplexbildarna. Denna obalans inträffade därför att patienter behandlade med deferoxamin tilläts kvarstå på den dos de hade innan studiestart

även om den var högre än den i protokollet specificerade dosen. I denna pivotala studie deltog 56 patienter under 6 år, 28 av dem fick deferasirox dispergerbara tabletter.

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 dos av deferasirox dispergerbara tabletter som är numeriskt hälften 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 dispergerbara tabletter 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 säkerhets- och tolerabilitetsprofilen för Exjade jämfört med den vuxna och äldre pediatrika populationen. Detta inkluderar ökning av

serumkreatinin >33 % och över den övre gränsen för normalvärdet vid ≥ 2 på varandra följande tillfällen (3,1 %), och höjning av alaninaminotransferas (ALAT) mer än 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet (4,3 %). Enskilda händelser av ökning av ALAT och aspartat aminotransferas (ASAT) rapporterades i 20,0 % respektive 8,3 % av de 145 patienter som fullföljde studien.

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

Hos patienter med icke transfusionsberoende talassemi och ökad järninlagring, utvärderades behandlingen med deferasirox dispergerbara tabletter i en 1-årig, randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie. Studien jämförde effekten av de två olika deferasirox dispergerbara 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 dispergerbara tabletter (startdos 10 mg/kg/dag) och ökade med 0,38 mg Fe/g dw hos patienter som behandlats med placebo ($p < 0,001$). I

genomsnitt, minskade serumferritin med 222,0 µg/l hos patienter som behandlats med deferasirox dispergerbara tabletter (startdos 10 mg/kg/dag) och ökade med 115 µg/l hos patienter som behandlats med placebo ($p < 0,001$).

Farmakokinetik

Absorption

Deferasirox (dispergerbar tablett) absorberas efter oral administrering med en mediantid till maximal plasmakoncentration (t_{max}) på omkring 1,5 till 4 timmar. Den absoluta biotillgängligheten (AUC) för deferasirox (dispergerbar tablett) är omkring 70 % jämfört med en intravenös dos. Den totala exponeringen (AUC) fördubblades i det närmaste vid intag tillsammans med en fettrik frukost (fettinnehåll >50 % av kalorierna) och steg med omkring 50 % vid intag tillsammans med en standardfrukost. Biotillgängligheten (AUC) för deferasirox ökade måttligt (ungefär 13-25 %) vid intag 30 minuter före måltid med normalt eller högt fettinnehåll.

Distribution

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

Metabolism

Glukuronidering är den främsta metaboliseringsvägen för deferasirox, med efterföljande utsöndring via gallan. Dekonjugering av glukuronider i tarmen och efterföljande återupptag (enterohepatisk recirkulation) är ett sannolikt förlopp: i en studie

på friska frivilliga resulterade administrering av kolestyramin efter en enkeldos deferasirox i en 45% minskning i exponering (AUC) av deferasirox.

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

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Patientkaraktäristika

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 dispergerbara tabletter absorberas efter oral administrering med en mediantid till maximal plasmakoncentration (t_{max}) på omkring 1,5 till 4 timmar. Den absoluta biotillgängligheten (AUC) för deferasirox (dispergerbar tablett) är omkring 70 % jämfört med en intravenös dos. Den totala exponeringen (AUC) fördubblades i det närmaste vid intag tillsammans med en fettrik frukost (fettinnehåll >50 % av kalorierna) och steg med omkring 50 % vid intag tillsammans med en standardfrukost. Biotillgängligheten (AUC) för deferasirox ökade måttligt (ungefär 13-25 %) vid intag 30 minuter före måltid med normalt eller högt fettinnehåll.

har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Farmakokinetiken för deferasirox påverkades inte av levertransaminasnivåer på upp till 5 gånger den övre gränsen för normalområdet.

I en klinisk studie med enkeldoser på 20 mg/kg deferasirox dispergerbara tabletter ökade den genomsnittliga exponeringen med 16 % hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) och med 76 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) jämfört med patienter med normal leverfunktion. Genomsnittligt C_{max} för deferasirox hos

patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion ökade med 22 %. Exponeringen ökade 2,8-faldigt hos en patient med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se Dosering och Varningar och försiktighet).

Prekliniska uppgifter

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

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

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

Innehåll

1 dispergerbar tablett innehåller: Deferasirox 125 mg, 250 mg resp. 500 mg, laktos 136 mg, 272 mg resp. 544 mg, krospondon typ A, mikrokristallin cellulosa, povidon, natriumlaurilsulfat, koloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat.

Blandbarhet

Dispergering i kolsyrad dryck eller mjölk rekommenderas inte på grund av skumbildning respektive långsam dispergering.

Miljöpåverkan

Deferasirox

Miljörisk: Användning av deferasirox har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Deferasirox är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Deferasirox har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 56.0385 \text{ kg} \cdot 100$$

$$\text{PEC} = 0.0084 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 56.0385 kg (total sold amount API in Sweden year 2015, data from IMS Health).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

$P = \text{number of inhabitants in Sweden} = 9 \cdot 10^6$

$V \text{ (L/day)} = \text{volume of wastewater per capita and day} = 200$ (ECHA default) (ECHA 2008)

$D = \text{factor for dilution of waste water by surface water flow} = 10$ (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Selenastrum capricornutum) (OECD 201) (NOTOX Project 261192):

EC50 72 h (growth rate) = 0.32 mg/L

NOEC 72 h (growth rate) = 0.053 mg/L

Crustacean (Daphnia magna, waterflea):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobilisation) = 46.0 mg/L (ISO6341) (NOTOX Project 261247)

Fish (Cyprinus carpio, carp):

Acute toxicity

LC50 96 h (mortality) = 56.0 mg/L (OECD 203) (NOTOX Project 424171)

Other ecotoxicity data:

Bacterial Respiration Inhibition:

IC₂₀ 3 h = 183.0 mg/L

IC₅₀ 3 h > 1000.0 mg/L (activated sludge respiration inhibition, OECD209) (Novartis Services AG Report No. G 547 05)

PNEC Derivation:

PNEC = 320.0 ng/L (justification of chosen assessment factor (AF))
PNEC ($\mu\text{g/L}$) = lowest EC50/1000, where 1000 is the assessment factor used if acute toxicity studies from three trophic levels is available. EC50 for green algae growth inhibition has been used for this calculation since it is the most sensitive endpoint of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 8.4 ng / 320.0 ng/L = 0.02625, i.e. PEC/PNEC \leq 0.1 which justifies the phrase "Use of deferasirox has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

0 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (92/69EC (L383) C.4-D) (Novartis Services AG Report No. G 547 06)

Justification of chosen degradation phrase:

Deferasirox does not pass the criteria for ready biodegradation. The phrase "Deferasirox is potentially persistent" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log D (pH 6.8) = 1.68 (experimentally determined, n-octanol/phosphate buffer 0.05 M, pH 6.8, 37.0°C, method unknown). (TRD/Global regulatory CMC Report No: 3753852_ 23S_ M_ 840_ 1, 15.11.04)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log D at an environmentally relevant pH is < 4 , deferasirox has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Deferasirox and its metabolites are primarily excreted in the faeces (84% of the dose). Renal excretion of deferasirox and its metabolites is minimal (8% of the dose). The mean elimination half-life ranged from 8 to 16 hours.

PBT/vPvB assessment

Based on the available information, deferasirox does not fulfil the screening criteria for a bioaccumulative substance and can therefore not be considered a potential PBT substance.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- NOTOX Project 261192. Fresh water algal growth inhibition test with ICL670/DS. Final report: 15 October 1999.
- NOTOX Project 261247. Acute toxicity study in *Daphnia magna* with ICL670/DS (static). Final report: 12 August 1999.
- NOTOX Project 424171. 96-hour acute toxicity study in carp with ICL670-NXB (static). Final report: 20 December 2004.
- Novartis Services AG Report No. G 547 05. Bacteria toxicity of CGP 72670 (Activated sludge respiration inhibition test). Final report: 20 October 1998.
- Novartis Services AG Report No. G 547 06. Ready biodegradability of CGP 72670. Final report: 16 October 1998.
- TRD/Global regulatory CMC Report No: 3753852_23S_M_840_1, 15.11.04.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Förpackningsinformation

Dispergerbar tablett 125 mg Vit till svagt gul, rund, platt tablett med fasade kanter och märkta (NVR på ena sidan och J 125 på den andra. Ungefärlig dimension 12 mm x 3,6 mm)

28 tablett(er) blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

84 tablett(er) blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

Dispergerbar tablett 250 mg Benvit, rund, platt tablett med fasade kanter och märkta (NVR på ena sidan och J 250 på den andra)

28 tablett(er) blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

84 tablett(er) blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

Dispergerbar tablett 500 mg Vit till svagt gul, rund, platt tablett med fasade kanter och märkta (NVR på ena sidan och J 500 på den andra. Ungefärlig dimension 20 mm x 5,6 mm)

28 tablett(er) blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

84 tablett(er) blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Dispergerbar tablett 250 mg

Dispergerbar tablett 500 mg