SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Deferasirox AB 90 mg filmomhulde tabletten
Deferasirox AB 180 mg filmomhulde tabletten
Deferasirox AB 360 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 90 mg deferasirox
Elke filmomhulde tablet bevat 180 mg deferasirox
Elke filmomhulde tablet bevat 360 mg deferasirox

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Deferasirox AB 90 mg filmomhulde tabletten
Lichtblauwe, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet met afgeronde randen met de inscriptie “DF” aan de ene zijde en “90” aan de andere zijde. De afmeting is 10,6 mm x 4,3 mm.

Deferasirox AB 180 mg filmomhulde tabletten
Middelblauwe, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet met afgeronde randen, met de inscriptie “DF” aan de ene zijde en “180” aan de andere zijde. De afmeting is 13,6 mm × 5,6 mm.

Deferasirox AB 360 mg filmomhulde tabletten
Donderblauwe, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet met afgeronde randen, met de inspriptie “DF” aan de ene zijde en “360” aan de andere zijde. De afmeting is 15,6 mm x 6,6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Deferasirox AB is geïndiceerd voor de behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies (≥7 ml/kg/maand rode bloedcellen) bij patiënten van 6 jaar en ouder met bètathalassemie major.

Deferasirox AB is ook geïndiceerd voor de behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van bloedtransfusies wanneer deferoxamine behandeling gecontra-indiceerd of inadequaat is in de volgende patiëntengroepen:
- pediatrische patiënten met bètathalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies (≥7 ml/kg/maand rode bloedcellen) in de leeftijd van 2 tot 5 jaar,
- volwassen en pediatrische patiënten met bètathalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van occasionele bloedtransfusies (<7 ml/kg/maand rode bloedcellen) in de leeftijd van 2 jaar en ouder,
- volwassen en pediatrische patiënten met andere anemieën in de leeftijd van 2 jaar en ouder.

Deferasirox AB is ook geïndiceerd voor de behandeling van chronische ijzerstapeling waarbij chelatietherapie noodzakelijk is en wanneer deferoxamine behandeling gecontra-indiceerd of

inadequaat is bij patiënten in de leeftijd van 10 jaar en ouder met niet-transfusie-afhankelijke thalassemiesyndromen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Deferasirox AB dient te worden gestart en onderhouden door artsen die ervaring hebben met de behandeling van chronische ijzerstapeling.

Dosering

Transfusiegerelateerde ijzerstapeling

Aangeraden wordt om de behandeling met Deferasirox AB te starten na transfusie van ongeveer 20 eenheden (ongeveer 100 ml/kg) rode bloedcellen (RBC) of wanneer er bewijs is uit klinische monitoring dat er sprake is van chronische ijzerstapeling (bijv. serumferritine >1.000 µg/l). Doses (in mg/kg) moeten worden berekend en afgerond naar de dichtstbijzijnde gehele tabletgrootte.

Het doel van ijzerchelatietherapie is de hoeveelheid ijzer toegediend via transfusies te verwijderen en zo nodig de bestaande ijzerbelasting te verminderen.

Voorzichtigheid is geboden tijdens chelatietherapie om het risico op overchelatie bij alle patiënten te minimaliseren (zie rubriek 4.4).

Deferasirox filmomhulde tabletten vertonen een hogere biologische beschikbaarheid in vergelijking met de deferasirox dispergeerbare tabletformulering (zie rubriek 5.2). Bij overschakeling van dispergeerbare tabletten naar filmomhulde tabletten moet de dosis van de filmomhulde tabletten 30% lager zijn dan de dosis van de dispergeerbare tabletten, afgerond naar de dichtstbijzijnde gehele tablet. Deferasirox AB is niet beschikbaar in dispergeerbare tabletten. Voor deze farmaceutische vorm moeten andere geneesmiddelen die deferasirox bevatten, worden gebruikt.

De overeenkomstige doses voor de verschillende formuleringen zijn weergegeven in de onderstaande tabel.

Tabel 1 Aanbevolen doseringen voor transfusiegerelateerde ijzerstapeling

	Filmomhulde tabletten	Transfusies	Serumferritine
Startdosering	**14 mg/kg/dag**	Na 20 eenheden (ongeveer 100 ml/kg) RBC	of >1.000 µg/l
Alternatieve startdoseringen	21 mg/kg/dag	>14 ml/kg/maand RBC (bij benadering >4 eenheden/maand voor een volwassene)	
	7 mg/kg/dag	<7 ml/kg/maand RBC (bij benadering <2 eenheden/maand voor een volwassene)	
Voor patiënten die goed reageren op deferoxamine	Een derde van deferoxaminedosis		

Controle		**Maandelijks**
Beoogd doel		**500-1.000 µg/l**
Aanpassingsstappen (iedere 3-6 maanden)	**Verhoging** 3,5-7 mg/kg/dag tot 28 mg/kg/dag	<2.500 µg/l
	Verlaging 3,5-7 mg/kg/dag Bij patiënten behandeld met doseringen >21 mg/kg/dag -wanneer doel bereikt is	<2 500 µg/l 500-1.000 µg/l
Maximale dosering	**28 mg/kg/dag**	
Overweeg onderbreking		**<500 µg/l**

Startdosering
De aanbevolen startdosering van Deferasirox AB filmomhulde tabletten is 14 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

Een startdosering van 21 mg/kg van Deferasirox AB filmomhulde tabletten per dag kan worden overwogen bij patiënten bij wie een reductie van een toegenomen ijzerniveau in het lichaam noodzakelijk is en die tevens meer dan 14 ml/kg/maand rode bloedcellen (ongeveer >4 eenheden/maand voor een volwassene) krijgen.

Een startdosering van 7 mg/kg van Deferasirox AB filmomhulde tabletten per dag kan worden overwogen bij patiënten bij wie geen reductie van een toegenomen ijzerniveau in het lichaam noodzakelijk is en die tevens minder dan 7 ml/kg/maand rode bloedcellen (ongeveer <2 eenheden/maand voor een volwassene) krijgen. De respons van de patiënt moet worden gecontroleerd en een dosisverhoging moet worden overwogen als onvoldoende werkzaamheid wordt bereikt (zie rubriek 5.1).

Voor patiënten die al goed worden behandeld met deferoxamine, kan een startdosering van Deferasirox AB filmomhulde tabletten die getalsmatig de helft bedraagt van de dosis deferoxamine, worden overwogen (bijv. een patiënt die 40 mg/kg/dag deferoxamine gedurende 5 dagen per week (of

equivalent) krijgt, kan worden omgezet naar een startdosis van 14 mg/kg/dag Deferasirox AB filmomhulde tabletten). Wanneer dit resulteert in een dosis van minder dan 14 mg/kg lichaamsgewicht per dag, moet de respons van de patiënt worden gecontroleerd en moet een dosisverhoging worden overwogen als onvoldoende werkzaamheid wordt bereikt (zie rubriek 5.1).

Dosisaanpassing
Aangeraden wordt om serumferritine elke maand te controleren en de dosis van Deferasirox AB filmomhulde tabletten indien nodig elke 3 tot 6 maanden aan te passen op basis van de ontwikkeling van de waarde van het serumferritine. Dosisaanpassingen kunnen worden gedaan in stappen van 3,5 tot 7 mg/kg en kunnen worden aangepast aan de respons van de individuele patiënt en het therapeutisch doel (onderhoud of reductie van ijzerbelasting). Bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn bij een dosis van 21 mg/kg (bijv. serumferritinewaarden die voortdurend boven 2.500 µg/l zijn en geen dalende tendens laten zien in de tijd), zouden doses tot 28 mg/kg overwogen kunnen worden. De beschikbaarheid van data over langdurige werkzaamheid en veiligheid van Deferasirox AB dispergeerbare tabletten gebruikt bij doses hoger dan 30 mg/kg is momenteel beperkt (264 patiënten zijn gemiddeld 1 jaar gevolgd na dosisverhoging). Wanneer alleen een zeer zwakke controle van hemosiderose is bereikt bij doses tot 21 mg/kg (filmomhulde tabletdosis equivalent aan 30 mg/kg dispergeerbare tabletten), geeft een verdere verhoging (tot een maximum van 28 mg/kg) mogelijk geen toereikende controle en zouden alternatieve behandelingsmogelijkheden overwogen kunnen worden. Wanneer onvoldoende controle wordt bereikt met doses hoger dan 21 mg/kg dient behandeling met deze doses niet te worden voortgezet en zouden alternatieve behandelingsmogelijkheden, indien mogelijk, overwogen moeten worden. Doses hoger dan 28 mg/kg worden niet aanbevolen, omdat er slechts beperkte ervaring is met hogere doses dan deze (zie rubriek 5.1).

Bij patiënten behandeld met doses hoger dan 21 mg/kg dienen dosisverlagingen in stappen van 3,5 tot 7 mg/kg te worden overwogen wanneer controle bereikt is (bijv. serumferritinewaarden die voortdurend < 2.500 µg/l zijn en een dalende tendens laten zien in de tijd). Bij patiënten van wie de serumferritinewaarde het doel heeft bereikt (gewoonlijk tussen 500 en 1.000 µg/l), dienen dosisverlagingen in stappen van 3,5 tot 7 mg te worden overwogen om serumferritinewaarden binnen het beoogde gebied te houden en om het risico op overchelatie te minimaliseren. Als het serumferritine consequent lager is dan 500 µg/l, dient een onderbreking van de behandeling te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Niet-transfusie-afhankelijke thalassemiesyndromen

Chelatietherapie dient alleen te worden gestart wanneer er aanwijzingen zijn voor ijzerstapeling (ijzerconcentratie in de lever [LIC] ≥5 mg Fe/g droog gewicht [dw] of serumferritine voortdurend >800 µg/l). LIC is de voorkeursmethode voor het bepalen van ijzerstapeling en dient te worden gebruikt indien beschikbaar. Bij alle patiënten is voorzichtigheid geboden tijdens chelatietherapie om het risico op een te sterke chelatie te minimaliseren (zie rubriek 4.4).

Deferasirox filmomhulde tabletten vertonen een hogere biologische beschikbaarheid in vergelijking met de deferasirox dispergeerbare tabletformulering (zie rubriek 5.2). Bij overschakeling van dispergeerbare tabletten naar filmomhulde tabletten moet de dosis van de filmomhulde tabletten 30% lager zijn dan de dosis van de dispergeerbare tabletten, afgerond naar de dichtstbijzijnde gehele tablet. Deferasirox AB is niet beschikbaar in dispergeerbare tabletten. Voor deze farmaceutische vorm moeten andere geneesmiddelen die deferasirox bevatten, worden gebruikt.

De overeenkomstige doses voor de verschillende formuleringen zijn weergegeven in de onderstaande tabel.

Tabel 2 Aanbevolen doseringen voor niet transfusie-afhankelijke thalassemiesyndromen

	Filmomhulde tabletten	IJzerconcentratie in de lever (LIC)*		Seruferritine
Startdosering	**7 mg/kg/dag**	≥5 mg Fe/g dw	of	>800 µg/l
Controle				**Maandelijks**
Aanpassingsstappen (iedere 3-6 maanden)	**Verhoging** 3,5-7 mg/kg/dag	≥7 mg Fe/g dw	of	>2.000 µg/l
	Verlaging 3,5-7 mg/kg/dag	<7 mg Fe/g dw	of	≤2.000 µg/l
Maximale dosering	**14 mg/kg/dag voor volwassenen patiënten**			
	7 mg/kg/dag Voor pediatrische patiënten			
	7 mg/kg/dag Voor beide	niet vastgesteld	en	≤2.000 µg/l
Onderbreking		**<3 mg Fe/g dw**	**of**	**<300 µg/l**
Herstarten		**Niet aanbevolen**		

*LIC is de voorkeursmethode voor het bepalen van ijzerstapeling.

Startdosering
De aanbevolen startdosering van Deferasirox AB filmomhulde tabletten bij patiënten met niet-transfusie-afhankelijke thalassemiesyndromen is 7 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

Dosisaanpassing
Aanbevolen wordt om serumferritine elke maand te controleren om de respons van de patiënt op de behandeling te beoordelen en het risico op overchelatie te minimaliseren (zie rubriek 4.4). Na elke 3 tot 6 maanden behandeling dient een dosisverhoging in stappen van 3,5 tot 7 mg/kg te worden overwogen wanneer de patiënt een LIC heeft ≥7 mg Fe/g dw of wanneer het serumferritine voortdurend >2.000 µg/l is en geen afnemende tendens laat zien en de patiënt het geneesmiddel bovendien goed verdraagt. Doses van Deferasirox AB filmomhulde tabletten hoger dan 14 mg/kg worden niet aanbevolen omdat er geen ervaring is met hogere doses dan deze bij patiënten met niet-transfusie-afhankelijke thalassemiesyndromen.

Bij volwassenen en pediatrische patiënten bij wie de LIC niet is bepaald en het serumferritine ≤2.000 µg/l is, dient de dosis niet hoger te zijn dan 7 mg/kg.

Voor patiënten bij wie de dosis was verhoogd tot >7 mg/kg wordt een dosisverlaging tot 7 mg/kg of lager aanbevolen wanneer de LIC <7 mg Fe/g dw is of het serumferritine ≤2.000 µg/l is.

Staken van de behandeling
Op het moment dat er een geschikt ijzerniveau in het lichaam is bereikt (LIC <3 mg Fe/g dw of serumferritine <300 µg/l) moet de behandeling worden gestopt. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het opnieuw behandelen van patiënten bij wie ijzerstapeling weer optreedt na een geschikt ijzerniveau in het lichaam te hebben bereikt. Daarom kan het opnieuw starten van de behandeling niet worden aanbevolen.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen (≥65 jaar)
De dosisaanbevelingen voor ouderen zijn dezelfde als hierboven beschreven. In klinische studies ondervonden oudere patiënten een hogere frequentie van bijwerkingen (in het bijzonder diarree) dan

jongere patiënten en zouden nauwlettend gecontroleerd dienen te worden op bijwerkingen die mogelijk een dosisaanpassing vereisen.

Pediatrische patiënten
Transfusiegerelateerde ijzerstapeling:
De dosisaanbevelingen voor kinderen van 2 tot 17 jaar met transfusiegerelateerde ijzerstapeling zijn dezelfde als voor volwassen patiënten (zie sectie 4.2). Het is aanbevolen om serumferritine iedere maand te monitoren om de respons van de patiënt op de behandeling te beoordelen en om het risico op overchelatie te minimaliseren (zie rubriek 4.4). Bij het berekenen van de dosering dient rekening te worden gehouden met gewichtsveranderingen bij kinderen met de tijd.

Bij kinderen van 2 tot 5 jaar oud met transfusiegerelateerde ijzerstapeling is de blootstelling lager dan bij volwassenen (zie rubriek 5.2). Deze leeftijdsgroep kan daarom een hogere dosis nodig hebben dan volwassenen. De startdosis dient echter dezelfde te zijn als bij volwassenen, gevolgd door individuele titratie.

Niet-transfusie-afhankelijke thalassemiesyndromen:
Bij pediatrische patiënten met niet-transfusie-afhankelijke thalassemiesyndromen dient de dosis van Deferasirox AB filmomhulde tabletten niet hoger te zijn dan 7 mg/kg. Bij deze patiënten is een meer nauwgezette controle van de LIC en serumferritine noodzakelijk om te sterke chelatie te voorkomen (zie rubriek 4.4). Naast maandelijkse bepalingen van serumferritine dient bij deze patiënten de LIC elke drie maanden te worden gecontroleerd wanneer het serumferritine ≤800 µg/l is.

Kinderen vanaf de geboorte tot de leeftijd van 23 maanden:
De veiligheid en werkzaamheid van Deferasirox AB bij kinderen vanaf de geboorte tot de leeftijd van 23 maanden zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Patiënten met nierfunctiestoornissen
Deferasirox AB is niet onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornissen en is gecontra-indiceerd bij patiënten met een geschatte creatinineklaring <60 ml/min (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Patiënten met leverfunctiestoornissen
Deferasirox AB wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie C). Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie B) moet de dosering aanzienlijk worden gereduceerd gevolgd door een geleidelijke verhoging tot een limiteit van 50% van de annbevolen behandelingsdosis voor pateënten met een normale leverfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2) en Deferasirox AB moet bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt. De leverfunctie dient bij alle patiënten vóór de behandeling, elke 2 weken gedurende de eerste maand en daarna elke maand te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening
Voor oraal gebruik.

De filmomhulde tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt met wat water. Voor patiënten die niet in staat zijn om hele tabletten door te slikken, kunnen de filmomhulde tabletten worden fijngemaakt en toegediend door de volledige dosis op zacht voedsel te strooien, b.v. yoghurt of appelmoes (gepureerde appel). De dosis moet onmiddellijk en volledig worden ingenomen en mag niet worden bewaard voor toekomstig gebruik.

De filmomhulde tabletten dienen eenmaal per dag te worden ingenomen, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip, en kunnen op een lege maag of bij een lichte maaltijd worden ingenomen (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Combinatie met andere ijzerchelatietherapieën aangezien de veiligheid van dergelijke combinaties niet is vastgesteld (zie rubriek 4.5).

Patiënten met geschatte creatinineklaring <60 ml/min.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierfunctie
Deferasirox is uitsluitend onderzocht bij patiënten met een uitgangswaarde van het serumcreatinine binnen de normaalwaarden die bij de leeftijd passen.

Tijdens klinische studies kwamen stijgingen in serumcreatinine van >33% bij ≥2 opeenvolgende gelegenheden, soms boven de bovengrens van de normaalwaarden, voor bij ongeveer 36% van de patiënten. Deze waren dosisafhankelijk. Bij ongeveer tweederde van de patiënten die stijging in serumcreatinine hadden, keerden de waarden terug onder het 33%-niveau zonder dosisaanpassing. Bij de resterende eenderde reageerde de stijging in serumcreatinine niet altijd op een dosisverlaging of een dosisonderbreking. In sommige gevallen werd alleen een stabilisatie van het serumcreatinine waargenomen na dosisverlaging. Gevallen van acuut nierfalen zijn gemeld na postmarketinggebruik van deferasirox (zie rubriek 4.8). In enkele postmarketinggevallen heeft verslechtering van de nierfunctie geleid tot nierfalen, waarvoor tijdelijke of blijvende dialyse nodig is.

De oorzaken van de stijgingen in serumcreatinine zijn niet opgehelderd. Speciale aandacht is vereist voor het controleren van het serumcreatinine bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die de nierfunctie onderdrukken, en bij patiënten die hoge doses deferasirox en/of weinig transfusies (<7 ml/kg/maand rode bloedcellen of <2 eenheden/maand voor een volwassene) krijgen. In klinische studies is geen verhoging van de renale bijwerkingen gevonden na dosisverhoging van Deferasirox AB dispergeerbare tabletten tot doses boven 30 mg/kg, een verhoogd risico op renale bijwerkingen bij doses van filmomhulde tabletten boven 21 mg/kg kan echter niet worden uitgesloten.

Aangeraden wordt om het serumcreatinine in tweevoud te bepalen alvorens de therapie te starten. **Serumcreatinine, creatinineklaring** (geschat met behulp van de Cockcroft-Gault- of MDRD-formule bij volwassenen en met behulp van de Schwartz-formule bij kinderen) en/of plasmacystatine C-spiegels **moeten voor de start van de behandeling, wekelijks in de eerste maand na start of wijziging van de therapie met Deferasirox AB (waaronder wijziging van formulering), en hierna maandelijks worden gecontroleerd**. Patiënten met bestaande nieraandoeningen en patiënten die geneesmiddelen krijgen die de nierfunctie onderdrukken, lopen meer risico op complicaties. Er dient op gelet te worden dat voldoende hydratie wordt gehandhaafd bij patiënten die diarree of braken ontwikkelen.

Er zijn postmarketingmeldingen van het optreden van metabole acidose tijdens de behandeling met deferasirox. De meerderheid van deze patiënten had nierfunctiestoornissen, renale tubulopathie (Fanconi-syndroom) of diarree, of aandoeningen waarbij een verstoring van het zuur-base-evenwicht een bekende complicatie is. Het zuur-base-evenwicht moet op klinische indicatie gecontroleerd worden in deze patiëntengroepen. Bij patiënten bij wie een metabole acidose ontstaat, dient te worden overwogen de behandeling met Deferasirox AB te onderbreken.

Postmarketinggevallen van ernstige vormen van niertubulopathie (zoals Fanconi-syndroom) en nierfalen geassocieerd met veranderingen in het bewustzijn in de context van hyperammonemische encefalopathie, zijn gemeld bij patiënten die met deferasirox werden behandeld, voornamelijk bij kinderen. Bij patiënten die onverklaarbare veranderingen in de mentale status ontwikkelen tijdens Deferasirox AB-therapie wordt aanbevolen om de ammoniakspiegels te meten, en om rekening te houden met de mogelijke ontwikkeling van hyperammonemische encefalopathie.

Table 3 Doseringsaanpassing en onderbreking van de behandeling bij monitoring van de nierfunctie

	Serumcreatinine		**Creatinineklaring**
Vóór start behandeling	Twee keer (2x)	en	Eén keer (1x)
Gecontra-indiceerd			<60 ml/min
Monitoring - Eerste maand na start behandeling of doseringsaanpassing (waaronder wijziging van formulering) - Hierna	Wekelijks Maandelijks	en en	Wekelijks Maandelijks
Verlaging van dagelijks dosering met 7 mg/kg/dag (filmomhulde tabletformulering), *indien de volgende renale parameter worden waargenomen bij twee opeenvolgende controles en deze niet kunnen worden toegeschreven aan andere zaken*			
Volwassen patiënten Pediatrische patiënten	>33% boven het gemiddelde van vóór de behandeling > bij de leeftijd passende ULN**	en en/of	Dalingen <LLN* (<90 ml/min) Dalingen <LLN* (<90 ml/min)
Na dosisverlaging, onderbreek de behandeling als			
Volwassen en pediatrische patiënten	Blijft >33% boven het gemiddelde van vóór de behandeling	en/of	Dalingen <LLN* (<90 ml/min)
*LLN: ondergrens van de normaalwaarde **ULN: bovengrens van de normaalwaarde			

Er kan opnieuw met de behandeling worden gestart afhankelijk van de individuele klinische omstandigheden.

Dosisverlaging of -onderbreking kan ook worden overwogen indien afwijkingen optreden in de niveaus van markers van de niertubulusfunctie en/of indien klinisch geïndiceerd:
• Proteïnurie (test dient vóór de start van de behandeling te worden uitgevoerd en daarna maandelijks)

Leverfunctie

Stijgingen in leverfunctietesten zijn waargenomen bij patiënten die worden behandeld met deferasirox. Postmarketinggevallen van leverfalen, waarvan sommigen met fatale afloop, zijn gemeld. Ernstige vormen, geassocieerd met veranderingen in het bewustzijn in de context van hyperammonemische encefalopathie, kunnen voorkomen bij patiënten die met deferasirox worden behandeld, vooral bij kinderen. Bij patiënten die onverklaarbare veranderingen in de mentale status ontwikkelen tijdens Deferasirox AB-therapie wordt aanbevolen om de ammoniakspiegels te meten, en om rekening te houden met de mogelijke ontwikkeling van hyperammonemische encefalopathie. Bij patiënten en vooral bij kinderen die bijwerkingen ervaren die gepaard gaan met volume-depletie (zoals door diarree of braken) door acute ziekte, moet erop gelet worden dat ze steeds voldoende gehydrateerd blijven. In de meeste meldingen van leverfalen betrof het patiënten met significante comorbiditeiten, waaronder al aanwezige chronische leveraandoeningen (met inbegrip van cirrose en hepatitis C) en multi-orgaanfalen. De rol van deferasirox als bijdragende of verergerende factor kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.8).

Het wordt aanbevolen om serumtransaminasen, bilirubine en alkalinefosfatase te controleren vóór de start van de behandeling, tweewekelijks gedurende de eerste maand en vervolgens maandelijks. Indien sprake is van een aanhoudende en progressieve stijging in serumtransaminasespiegels die niet toegeschreven kan worden aan andere oorzaken, dient Deferasirox AB te worden onderbroken. Als eenmaal de oorzaak van de afwijkingen in de leverfunctietest is opgehelderd of als de leverwaarden zijn teruggekeerd naar normale waarden, kan voorzichtige herstart van de behandeling met een lagere dosering, gevolgd door geleidelijke dosisverhoging, worden overwogen.

Deferasirox AB wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh classificatie C) (zie rubriek 5.2).

Tabel 4 Samenvatting van de aanbeveling voor monitoring van de veiligheid

Test	Frequentie
Serumcreatinine	In tweevoud vóór start behandeling. Wekelijks tijdens de eerste maand van behandeling of na dosisaanpassing (waaronder wijziging van formulering).

	Hierna maandelijks.
Creatinineklaring en/of plasmacystatine C	Vóór start behandeling. Wekelijks tijdens de eerste maand van behandeling of na dosisaanpassing (waaronder wijziging van formulering). Hierna maandelijks.
Proteïnurie	Vóór start behandeling Hierna maandelijks
Andere markers van de niertubulusfunctie (bijvoorbeeld glucosurie bij niet-diabetici en lage serumspiegels van kalium, fosfaat, magnesium of uraat, fosfaturie, aminoacidurie)	Indien nodig
Serumtransaminasen, bilirubine, alkalinefosfatase	Vóór start behandeling. Iedere 2 weken gedurende de eerste maand van de behandeling. Hierna maandelijks.
Gehoor- en oogtesten	Vóór start behandeling. Hierna jaarlijks.
Lichaamsgewicht, lengte en seksuele ontwikkeling	Vóór start behandeling. Jaarlijks bij pediatrische patiënten.

Bij patiënten met een korte levensverwachting (bijv. myelodysplastische syndromen met een verhoogd risico), voornamelijk wanneer comorbiditeiten het risico op bijwerkingen kunnen verhogen, zijn de baten van Deferasirox AB mogelijk beperkt en kunnen onderdoen voor de risico's. Dientengevolge wordt behandeling met Deferasirox AB niet aanbevolen bij deze patiënten.

Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten vanwege een hogere frequentie van bijwerkingen (in het bijzonder diarree).

Gegevens van kinderen met niet-transfusie-afhankelijke thalassemie zijn zeer beperkt (zie rubriek 5.1). Als gevolg daarvan dient behandeling met Deferasirox AB nauwkeurig gecontroleerd te worden bij pediatrische patiënten om bijwerkingen op te sporen en om de ijzerbelasting te volgen. Alvorens kinderen met ernstige ijzerstapeling met niet-transfusie-afhankelijke thalassemie te behandelen met Deferasirox AB, dient de arts zich tevens bewust te zijn dat de gevolgen van langdurige blootstelling bij deze patiënten thans niet bekend zijn.

Gastro-intestinale aandoeningen

Er is melding gemaakt van bovenste gastro-intestinale ulceraties en bloedingen bij patiënten, waaronder kinderen en adolescenten, die deferasirox kregen. Multipele ulceraties zijn waargenomen bij sommige patiënten (zie rubriek 4.8). Er zijn meldingen geweest van ulcera gecompliceerd door perforatie van het spijsverteringskanaal. Er zijn ook meldingen geweest van fatale gastro-intestinale bloedingen, in het bijzonder bij oudere patiënten met hematologische maligniteiten en/of een verlaagd aantal bloedplaatjes. Artsen en patiënten moeten alert blijven op tekenen en symptomen van gastro-intestinale ulceraties en bloedingen tijdens de behandeling met Deferasirox AB. In geval van een gastro-intestinale ulceratie of bloeding moet de behandeling met Deferasirox AB worden stopgezet en moet onmiddellijk bijkomend onderzoek en behandeling worden gestart. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die Deferasirox AB innemen in combinatie met stoffen waarvan bekend is dat ze een ulcerogeen vermogen hebben, zoals NSAID's, corticosteroïden of orale bisfosfonaten, bij patiënten die anticoagulantia krijgen en bij patiënten met het aantal bloedplaatjes onder 50.000/mm^3 (50 x 10^9/l) (zie rubriek 4.5).

Huidaandoeningen

Huidrashes kunnen optreden tijdens behandeling met Deferasirox AB. In de meeste gevallen verdwijnt de rash spontaan. Wanneer onderbreking van de behandeling nodig is, mag de behandeling opnieuw worden gestart nadat de rash is verdwenen, met een lagere dosering gevolgd door geleidelijke dosisverhoging. In ernstige gevallen kon deze herintroductie uitgevoerd worden in combinatie met een korte periode van toediening van een oraal steroïd. Ernstige cutane bijwerkingen, waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld. Indien een ernstige cutane bijwerking wordt vermoed, dient Deferasirox AB onmiddellijk te worden gestopt zonder herstart van de behandeling. Patiënten moeten bij het voorschrijven geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en moeten nauwlettend gevolgd worden.

Overgevoeligheidsreacties
Gevallen van ernstige overgevoeligheidsreacties (zoals anafylaxie en angioedeem) zijn gemeld bij patiënten die deferasirox kregen, waarbij de reactie in de meeste gevallen optrad binnen de eerste maand van de behandeling (zie rubriek 4.8). Als dergelijke reacties optreden, dient Deferasirox AB te worden gestaakt en dient geschikte medische interventie te worden gestart. Deferasirox mag niet opnieuw worden gegeven aan patiënten die een overgevoeligheidsreactie hebben gehad vanwege het risico op een anafylactische shock (zie rubriek 4.3).

Gezichtsvermogen en gehoor
Gehoorstoornissen (verminderd horen) en visuele stoornissen (lenstroebelingen) zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Het uitvoeren van gehoor- en oogtesten (inclusief fundoscopie) voorafgaand aan de behandeling en daarna met regelmatige tussenpozen (elke 12 maanden) wordt aanbevolen. Indien stoornissen worden geconstateerd tijdens de behandeling, kan dosisverlaging of onderbreking worden overwogen.

Bloedaandoeningen
Er zijn postmarketingmeldingen van leukopenie, trombocytopenie of pancytopenie (of verergering van deze cytopenieën) en verergering van anemie bij patiënten die werden behandeld met deferasirox. Het merendeel van deze patiënten hadden bestaande hematologische aandoeningen die vaak geassocieerd zijn met beenmergaandoeningen. Een bijdragende of verergerende rol kan echter niet worden uitgesloten. Onderbreking van de behandeling moet worden overwogen bij patiënten die onverklaarde cytopenie ontwikkelen.

Overige aandachtspunten
Maandelijkse controle van het serumferritine wordt aanbevolen om de respons van de patiënt op de behandeling te beoordelen en om overchelatie te voorkomen (zie rubriek 4.2). Dosisreductie of nauwlettende monitoring van nier- en leverfuncties en serumferritinewaarden worden aanbevolen tijdens perioden van behandeling met hoge doses en wanneer de serumferritinewaarden in de buurt komen van het beoogde gebied. Indien het serumferritine steeds lager is dan 500 µg/l (bij transfusiegerelateerde ijzerstapeling) of lager dan 300 µg/l (bij niet-transfusie-afhankelijke thalassemiesyndromen), dient een onderbreking van de behandeling te worden overwogen.
De resultaten van de testen voor serumcreatinine, serumferritine en serumtransaminasen dienen te worden bijgehouden en regelmatig te worden beoordeeld op trends.

In twee klinische onderzoeken werden groei en seksuele ontwikkeling van kinderen die werden behandeld met deferasirox tot maximaal 5 jaar, niet beïnvloed (zie rubriek 4.8). Echter, als een algemene voorzorgsmaatregel bij de behandeling van kinderen met transfusiegebonden ijzerstapeling moeten lichaamsgewicht, lengte en seksuele ontwikkeling vóór de start van de behandeling en met regelmatige tussenpozen (elke 12 maanden) gecontroleerd worden.

Cardiale dysfunctie is een bekende complicatie van ernstige ijzerstapeling. De cardiale functie moet worden gecontroleerd bij patiënten met ernstige ijzerstapeling gedurende langetermijnbehandeling met Deferasirox AB.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De veiligheid van deferasirox in combinatie met andere ijzerchelatoren is niet vastgesteld. Daarom mag het niet worden gecombineerd met andere ijzerchelatietherapieën (zie rubriek 4.3).

Interactie met voedsel
De C_{max} van deferasirox filmomhulde tabletten was verhoogd (met 29%) bij inname met een vetrijke maaltijd. Deferasirox AB filmomhulde tabletten kunnen op een lege maag of bij een lichte maaltijd worden ingenomen, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Stoffen die systemische blootstelling aan Deferasirox AB kunnen doen afnemen
Het deferasirox metabolisme is afhankelijk van UGT-enzymen. In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers resulteerde de gelijktijdige toediening van deferasirox (eenmalige dosis van 30 mg/kg, dispergeerbare tabletformulering) en de krachtige UGT-inductor rifampicine (herhaalde dosis van 600 mg/dag) in een verlaging van de blootstelling aan deferasirox met 44% (90% BI: 37% - 51%). Derhalve kan het gelijktijdig gebruik van Deferasirox AB met krachtige UGT-inductoren (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, ritonavir) resulteren in een verlaging van de werkzaamheid van Deferasirox AB. Het serumferritine van de patiënt dient te worden gecontroleerd tijdens en na de combinatie; de dosering van Deferasirox AB dient zo nodig aangepast te worden.

Colestyramine verlaagde significant de deferasirox blootstelling in een mechanistisch onderzoek ter bepaling van de mate van de enterohepatische kringloop (zie rubriek 5.2).

Interactie met midazolam en andere stoffen gemetaboliseerd door CYP3A4
In een onderzoek met gezonde vrijwilligers resulteerde gelijktijdige toediening van deferasirox dispergeerbare tabletten en midazolam (een CYP3A4 “probe” substraat) in een met 17% verlaagde midazolam blootstelling (90% BI: 8% - 26%). In de klinische praktijk kan dit effect meer uitgesproken zijn. Als gevolg van een mogelijke afname van de doeltreffendheid, is daarom voorzichtigheid geboden wanneer deferasirox wordt gecombineerd met stoffen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (zoals ciclosporine, simvastatine, hormonale anticonceptiva, bepridil, ergotamine).

Interactie met repaglinide en andere stoffen gemetaboliseerd door CYP2C8
In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers verhoogde de gelijktijdige toediening van deferasirox als een gematigde CYP2C8 remmer (30 mg/kg/dag, dispergeerbare tabletformulering) met repaglinide, een CYP2C8-substraat, toegediend als een eenmalige dosis van 0,5 mg, de AUC en C_{max} van repaglinide met respectievelijk 2,3-voud 90% BI: [2,03-2,63]) en 1,6-voud (90% BI: [1,42-1,84]). Aangezien de interactie niet is bepaald met doses hoger dan 0,5 mg voor repaglinide, moet het gelijktijdig gebruik van deferasirox met repaglinide worden vermeden. Als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, dienen zorgvuldige klinische controle en controle van glucosespiegels te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4). Een interactie tussen deferasirox en andere CYP2C8-substraten, zoals paclitaxel, kan niet worden uitgesloten.

Interactie met theofylline en andere stoffen gemetaboliseerd door CYP1A2
In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers resulteerde de gelijktijdige toediening van deferasirox als een CYP1A2-remmer (herhaalde dosering van 30 mg/kg/dag, dispergeerbare tabletformulering) en het CYP1A2-substraat theofylline (eenmalige dosis van 120 mg) in een verhoging van de AUC van theofylline met 84% (90% BI: 73% tot 95%). De C_{max} na een eenmalige dosis werd niet beïnvloed, maar bij chronische dosering wordt een verhoging van de C_{max} van theofylline verwacht. Daarom wordt het gelijktijdig gebruik van deferasirox met theofylline niet aanbevolen. Als deferasirox en theofylline gelijktijdig worden gebruikt, dienen controle van de theofyllineconcentratie en verlaging van de dosering van theofylline te worden overwogen. Een interactie tussen deferasirox en andere CYP1A2-substraten kan niet worden uitgesloten. Voor stoffen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP1A2 en die een smalle therapeutische index hebben (bijv. clozapine, tizanidine) gelden dezelfde aanbevelingen als voor theofylline.

Overige informatie
De gelijktijdige toediening van deferasirox en aluminiumbevattende antacida is niet formeel bestudeerd. Hoewel deferasirox een lagere affiniteit heeft voor aluminium dan voor ijzer, wordt niet aangeraden deferasirox tabletten in te nemen met aluminiumbevattende antacida.

De gelijktijdige toediening van deferasirox met stoffen waarvan bekend is dat ze een ulcerogeen vermogen hebben, zoals NSAID's (waaronder acetylsalicylzuur in hoge doseringen), corticosteroïden of orale bisfosfonaten, kunnen het risico op gastro-intestinale toxiciteit verhogen (zie rubriek 4.4). De gelijktijdige toediening van deferasirox met anticoagulantia kan ook het risico op gastro-intestinale bloedingen verhogen. Een nauwgezette klinische controle is vereist wanneer deferasirox wordt gecombineerd met deze stoffen.

De gelijktijdige toediening van deferasirox en busulfan resulteerde in een toename van de blootstelling aan busulfan (AUC), maar het mechanisme van de interactie blijft onduidelijk. Indien mogelijk moet een evaluatie van de farmacokinetiek (AUC, klaring) van een busulfan-testdosis worden uitgevoerd om dosisaanpassing mogelijk te maken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn voor deferasirox geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Uit dieronderzoek is enige reproductietoxiciteit gebleken bij doses die toxisch zijn voor de moeder (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Als voorzorgsmaatregel wordt aanbevolen om Deferasirox AB niet te gebruiken tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

Deferasirox AB kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verminderen (zie rubriek 4.5). Bij het gebruik van Deferasirox AB wordt vrouwen die zwanger kunnen worden aangeraden om een aanvullende of andere niet-hormonale anticonceptiemethode toe te passen.

Borstvoeding
In dieronderzoeken werd ontdekt dat deferasirox snel en uitgebreid in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn geen effecten op het nageslacht geconstateerd. Het is niet bekend of deferasirox wordt uitgescheiden in humane melk. Het geven van borstvoeding tijdens behandeling met Deferasirox AB wordt afgeraden.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen fertiliteitsgegevens beschikbaar voor de mens. Bij dieren werden geen bijwerkingen op de mannelijke of vrouwelijke fertiliteit gevonden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Deferasirox AB heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die de soms voorkomende bijwerking duizeligheid ervaren, moeten voorzichtigheid betrachten bij het rijden en bij het bedienen van machines (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Tot de meest frequente reacties die zijn gemeld tijdens chronische behandeling met dispergeerbare tabletten van deferasirox bij volwassen patiënten en kinderen behoren gastroïntestinale bijwerkingen (voornamelijk misselijkheid, braken, diarree of buikpijn) en huidrash. Diarree is vaker gemeld bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 5 jaar en bij ouderen. Deze reacties zijn dosisafhankelijk, meestal mild

tot matig en in het algemeen van voorbijgaande aard. Ze verdwijnen meestal zelfs als de behandeling wordt voortgezet.

Tijdens klinische studies kwamen dosisafhankelijke stijgingen in serumcreatinine voor bij ongeveer 36% van de patiënten, hoewel de meeste stijgingen binnen het normale bereik bleven. Dalingen van de gemiddelde creatinineklaring zijn waargenomen bij zowel pediatrische als volwassen patiënten met beta-thalassemie en ijzerstapeling tijdens het eerste jaar van de behandeling, maar er zijn aanwijzingen dat deze niet verder dalen in de daaropvolgende jaren van de behandeling. Verhogingen van levertransaminasen zijn gemeld. Regelmatige controles op de veiligheid voor nier- en leverparameters worden aanbevolen. Auditieve (verminderd horen) en visuele (lenstroebelingen) stoornissen zijn zeldzaam, en jaarlijkse controles worden ook aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Ernstige cutane bijwerkingen, waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn gemeld bij gebruik van Deferasirox AB (zie rubriek 4.4).

Tabellarische lijst met bijwerkingen
Bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt volgens de volgende afspraak: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 5

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Niet bekend:	Pancytopenie[1], trombocytopenie[1], verergering anemie[1], neutropenie[1]
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend:	Overgevoeligheidsreacties (met inbegrip van anafylactische reacties en angio-oedeem)[1]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Niet bekend:	Metabole acidose[1]
Psychische stoornissen	
Soms:	Angst, slaapstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Duizeligheid
Oogaandoeningen	
Soms:	Cataract, maculopathie
Zelden:	Opticus neuritis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms:	Doofheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms:	Laryngeale pijn
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Diarree, obstipatie, braken, misselijkheid, buikpijn, zwelling van de buik, dyspepsie
Soms:	Gastro-intestinale bloedingen, maagzweer (waaronder multipele ulceraties), duodenumzweer, gastritis
Zelden:	Oesofagitis
Niet bekend:	Maagdarmperforatie[1], acute pancreatitis[1]
Lever- en galaandoeningen	
Vaak:	Transaminasestijgingen
Soms:	Hepatitis, cholelithiasis

Niet bekend:	Leverfalen[1, 2]
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak:	Rash, pruritus
Soms:	Pigmentatiestoornissen
Zelden:	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Niet bekend:	Stevens-Johnson-syndroom[1], overgevoeligheidsvasculitis[1], urticaria[1], erythema multiforme[1], alopecia[1], toxische epidermale necrolyse (TEN)[1]
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zeer vaak:	Bloedcreatininestijgingen
Vaak:	Proteïnurie
Soms:	Renale tubulaire stoornis[2] (verworven Fanconi-syndroom), glycosurie
Niet bekend:	Acuut nierfalen[1,2], tubulo-interstitiële nefritis[1], nefrolithiase[1], tubulaire niernecrose[1]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms	Koorts, oedeem, moeheid

[1] Bijwerkingen zijn gemeld tijdens postmarketingervaringen. Deze zijn afgeleid van spontane meldingen waarvoor het niet altijd mogelijk is om de frequentie of een causaal verband met de blootstelling aan het geneesmiddel op betrouwbare wijze te bepalen.
[2] Ernstige vormen geassocieerd met veranderingen in het bewustzijn in de context van hyperammonemische encefalopathie zijn gemeld.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Galstenen en gerelateerde galwegaandoeningen werden gemeld bij ongeveer 2% van de patiënten. Stijgingen van levertransaminasen werden gemeld als bijwerking bij 2% van de patiënten. Transaminasestijgingen hoger dan 10 keer de bovengrens van de normaalwaarden, hetgeen suggestief is voor hepatitis, kwamen soms voor (0,3%). Tijdens postmarketingervaringen werd leverfalen, soms met fatale afloop, gemeld met deferasirox (zie rubriek 4.4). Er zijn postmarketingmeldingen geweest van het optreden van metabole acidose. De meerderheid van deze patiënten had nierfunctiestoornissen, renale tubulopathie (Fanconi-syndroom) of diarree, of aandoeningen waarbij een verstoring van het zuur-base-evenwicht een bekende complicatie is (zie rubriek 4.4). Gevallen van ernstige acute pancreatitis werden waargenomen zonder gedocumenteerde onderliggende galziekten. Zoals met andere ijzerchelatietherapieën werden soms hoge frequentie gehoorverlies en lenstroebelingen (immatuur cataract) gemeld bij patiënten die werden behandeld met deferasirox (zie rubriek 4.4).

Creatinineklaring in transfusiegerelateerde ijzerstapeling

In een retrospectieve meta-analyse van 2.102 volwassen en pediatrische patiënten met bètathalassemie en transfusiegerelateerde ijzerstapeling behandeld met dispergeerbare tabletten van deferasirox in twee gerandomiseerde en vier open-label studies met een duur tot 5 jaar, werd een gemiddelde daling van de creatinineklaring van 13,2% bij volwassen patiënten (95% BI: -14,4% tot -12,1%; n=935) en van 9,9% (95% BI: -11,1% tot -8,6%; n=1.142) bij pediatrische patiënten waargenomen tijdens het eerste jaar van de behandeling. In 250 patiënten, die tot 5 jaar werden opgevolgd, werd geen verdere daling van het gemiddelde niveau van creatinineklaring waargenomen.

Klinische studie bij patiënten met niet-transfusie-afhankelijke thalassemiesyndromen

In een 1-jarige studie bij patiënten met niet-transfusie-afhankelijke thalassemiesyndromen en ijzerstapeling (dispergeerbare tabletten met een dosis van 10 mg/kg/dag) waren diarree (9,1%), huiduitslag (9,1%) en misselijkheid (7,3%) de meest gemelde bijwerkingen gerelateerd aan de studiemedicatie. Afwijkende waarden voor serumcreatinine en creatinineklaring werden gemeld bij respectievelijk 5,5% en 1,8% van de patiënten. Stijgingen van levertransaminasen hoger dan 2 keer de

uitgangswaarde en 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde werden gemeld bij 1,8% van de patiënten.

Pediatrische patiënten
In twee klinische onderzoeken werden groei en seksuele ontwikkeling van kinderen die werden behandeld met deferasirox tot maximaal 5 jaar niet beïnvloed (zie rubriek 4.4).

Diarree is vaker gemeld bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot 5 jaar dan bij oudere patiënten.

Renale tubulopathie werd voornamelijk gemeld bij kinderen en adolescenten met bètathalassemie behandeld met deferasirox. In postmarketingrapporten deed een groot deel van de gevallen van metabole acidose zich voor bij kinderen in het kader van het Fanconi-syndroom.

Acute pancreatitis is gemeld, vooral bij kinderen en adolescenten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie
Postbus 97 B-1000 BRUSSEL Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Vroege symptomen van een acute overdosis zijn spijsverteringseffecten zoals buikpijn, diarree, misselijkheid en braken. Lever- en nieraandoeningen zijn gemeld, waaronder gevallen van verhoogde leverenzym- en creatininewaarden met herstel na onderbreken van de behandeling. Een foutief toegediende enkele dosis van 90 mg/kg leidde tot het Fanconi-syndroom dat na de behandeling was verdwenen.

Er is geen specifiek tegengif voor deferasirox. Standaardprocedures voor de behandeling van overdosering kunnen aangewezen zijn, net als symptomatische behandelingen, indien medisch aangewezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ijzerchelaatvormende middelen, ATC-code: V03AC03.

Werkingsmechanisme
Deferasirox is een oraal actieve chelator die zeer selectief is voor ijzer (III). Het is een tridentaat ligand dat ijzer bindt met hoge affiniteit in een 2:1 ratio. Deferasirox bevordert excretie van ijzer, voornamelijk in de faeces. Deferasirox heeft een lage affiniteit voor zink en koper, en veroorzaakt geen constante lage serumspiegels van deze metalen.

Farmacodynamische effecten

In een metabolische ijzerbalans studie bij volwassen thalassemiepatiënten met ijzerstapeling induceerde deferasirox in dagelijkse doses van 10, 20 en 40 mg/kg (dispergeerbare tabletformulering) een gemiddelde netto-excretie van respectievelijk 0,119, 0,329 en 0,445 mg Fe/kg lichaamsgewicht per dag.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Onderzoeken naar klinische werkzaamheid zijn uitgevoerd met deferasirox dispergeerbare tabletten (hierna "Deferasirox" genoemd) In vergelijking met de Deferasirox dispergeerbare tabletformulering is de dosis van de deferasirox filmomhulde tabletten 30% lager dan de dosis van de deferasirox dispergeerbare tabletten, afgerond op de dichtstbijzijnde hele tablet (zie rubriek 5.2).

Deferasirox is onderzocht bij 411 volwassenen (16 jaar en ouder) en 292 kinderen (2 tot 16 jaar) met chronische ijzerstapeling ten gevolge van bloedtransfusies. Er waren 52 kinderen in de leeftijd van 2 tot 5 jaar. De onderliggende aandoeningen die transfusies vereisten, waren bètathalassemie, sikkelcelziekte en andere erfelijke en verworven anemieën (myelodysplastische syndromen [MDS], Diamond-Blackfan-syndroom, aplastische anemie en andere zeer zeldzame anemieën).

Dagelijkse behandeling met de deferasirox dispergeerbare tabletformulering bij doses van 20 en 30 mg/kg gedurende een jaar bij volwassenen en kinderen met bètathalassemie die vaak transfusies ondergingen leidde tot reducties in indicatoren van totaal lichaamsijzer; de ijzerconcentratie in de lever was verlaagd met respectievelijk ongeveer gemiddeld -0,4 en -8,9 mg Fe/g lever (biopsie droog gewicht (dw)), en het serumferritine was verlaagd met respectievelijk ongeveer gemiddeld -36 en -926 µg/l. Bij dezelfde doseringen bedroegen de ratio's in ijzerexcretie: ijzerinname respectievelijk 1,02 (duidend op netto-ijzerbalans) en 1,67 (duidend op netto- ijzerverwijdering). Deferasirox induceerde vergelijkbare responsen bij patiënten met ijzerstapeling met andere anemieën. Dagelijkse doseringen van 10 mg/kg (dispergeerbare tabletformulering) gedurende een jaar konden de hoeveelheid ijzer in de lever en serumferritinespiegels handhaven en een netto-ijzerbalans induceren bij patiënten die niet frequent transfusies of wisseltransfusies kregen. Het serumferritine beoordeeld via maandelijkse controle, weerspiegelde veranderingen in ijzerconcentraties in de lever hetgeen erop wijst dat trends in serumferritine kunnen worden gebruikt om de respons op de behandeling te controleren. Beperkte klinische gegevens met MRI (29 patiënten met normale hartfunctie aan het begin) wijzen erop dat behandeling met deferasirox 10-30 mg/kg/dag (dispergeerbare tabletformulering) gedurende 1 jaar ook ijzerspiegels in het hart kan verlagen (gemiddeld nam MRI T2* toe van 18,3 tot 23,0 milliseconden).

De voornaamste analyse van de cruciale vergelijkende studie bij 586 patiënten die aan bètathalassemie leden en transfusiegebonden ijzerstapeling hadden, toonde geen "non-inferiority" van deferasirox dispergeerbare tabletten aan ten opzichte van deferoxamine in de analyse van de totale patiëntenpopulatie. Het blijkt uit een post-hoc analyse van deze studie dat in de subgroep van patiënten met ijzerconcentraties in de lever ≥7 mg Fe/g droog gewicht, behandeld met deferasirox dispergeerbare tabletten (20 en 30 mg/kg) of deferoxamine (35 tot ≥50 mg/kg), de "non-inferiority"-criteria werden bereikt. Echter, bij patiënten met ijzerconcentraties in de lever <7 mg Fe/g droog gewicht, behandeld met deferasirox dispergeerbare tabletten (5 en 10 mg/kg) of deferoxamine (20 tot 35 mg/kg), werd "non-inferiority" niet vastgesteld als gevolg van wanverhouding in de dosering van de twee chelatoren. Deze wanverhouding trad op omdat het patiënten op deferoxamine was toegestaan om op hun dosis vóór de studie te blijven, zelfs als deze hoger was dan de in het protocol gespecificeerde dosis. 56 patiënten onder de leeftijd van 6 jaar namen deel aan deze cruciale studie, 28 van hen kregen deferasirox dispergeerbare tabletten.

Uit preklinische en klinische onderzoeken bleek dat deferasirox, als dispergeerbare tabletten, net zo actief kon zijn als deferoxamine wanneer het gebruikt werd in een dosisverhouding van 2:1 (d.w.z. een dosis van deferasirox dispergeerbare tabletten die getalsmatig de helft was van de deferoxamine dosis). Voor deferasirox filmomhulde tabeltten kan een dosisverhouding van 3:1 worden aangehouden (d.w.z. een dosis van deferasirox filmomhulde tabletten die getalsmatig een derde is van de deferoxaminedosis). Deze dosisaanbeveling was echter niet van te voren beoordeeld in de klinische studies.

Bij patiënten met ijzerconcentraties in de lever ≥7 mg Fe/g droog gewicht met verschillende zeldzame anemieën of sikkelcelziekte, gaven doses van deferasirox dispergeerbare tabletten tot maximaal 20 en 30 mg/kg bovendien een afname in ijzerconcentratie in de lever en serumferritine die vergelijkbaar was met die verkregen bij patiënten met bètathalassemie.

Een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie werd uitgevoerd bij 225 patiënten met MDS (laag/int-1 risico) en transfusionele ijzerstapeling. De resultaten van deze studie suggereren dat er een positieve impact van deferasirox is op de event-vrije overleving (EFS, een samengesteld eindpunt met inbegrip van niet-fatale gebeurtenissen met betrekking tot het hart of de lever) en serumferritinespiegels. Het veiligheidsprofiel was consistent met eerdere onderzoeken bij volwassen MDS-patiënten.

In een 5-jarige observationele studie waarin 267 kinderen van 2 tot <6 jaar (bij start deelname) met transfusiegerelateerde ijzerstapeling werden behandeld met deferasirox, werden er geen klinisch betekenisvolle verschillen in het profiel van veiligheid en verdraagbaarheid van deferasirox in pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot <6 jaar gevonden in vergelijking met de totale volwassen en oudere pediatrische populatie, met inbegrip van verhogingen in serumcreatinine van >33% en boven de bovengrens van de normaalwaarde bij ≥2 opeenvolgende gelegenheden (3,1%), en stijging van alanineaminotransferase (ALAT) hoger dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (4,3%). Enkelvoudige gebeurtenissen van verhoogde ALAT en aspartaataminotransferase werden gemeld bij respectievelijk 20,0% en 8,3% van de 145 patiënten die het onderzoek voltooiden.

In een studie om de veiligheid van deferasirox filmomhulde en dispergeerbare tabletten te onderzoeken werden 173 volwassen en pediatrische patiënten met transfusie-afhankelijk thalassemie of myelodysplastisch syndroom behandeld gedurende 24 weken. Een vergelijkbaar veiligheidsprofiel werd waargenomen voor de filmomhulde en dispergeerbare tabletten.

Er werd een open-label 1:1 gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd bij 224 pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot <18 jaar met transfusieafhankelijke anemie en ijzeroverbelasting om de therapietrouw, de werkzaamheid en de veiligheid van deferasirox-granulaatformulering in vergelijking met de dispergeerbare tabletformulering te evalueren. De meerderheid van de patiënten (142, 63,4%) in het onderzoek had bèta-thalassemie major, 108 (48,2%) patiënten waren naïef met ijzerchelatietherapie (ICT) (mediane leeftijd 2 jaar, 92,6% in de leeftijd van 2 tot <10 jaar) en 116 (51,8%) waren ICT-voorbehandeld (mediane leeftijd 7,5 jaar, 71,6% in de leeftijd van 2 tot <10 jaar) van wie 68,1% eerder deferasirox had gekregen. In de primaire analyse uitgevoerd bij ICT-naïeve patiënten na 24 weken behandeling, was het nalevingspercentage 84,26% en 86,84% in respectievelijk de deferasirox dispergeerbare tabletten arm en in de deferasirox granules arm, zonder statistisch significant verschil. Ook was er geen statistisch significant verschil in de gemiddelde veranderingen van de serumferritinewaarden (SF) ten opzichte van de uitgangswaarde tussen de twee behandelingsarmen (-171,52 µg/l [95% CI: -517,40, 174. 36] voor dispergeerbare tabletten [DT] en 4,84 µg/l [95% CI: -333,58, 343,27] voor de korrelformulering, verschil tussen de gemiddelden [korrels - DT] 176,36 µg/l [95% CI: -129,00, 481,72], tweezijdige p-waarde = 0,25). Het onderzoek concludeerde dat de therapietrouw en de werkzaamheid niet verschilden tussen deferasiroxgranules en deferasiroxdispergeerbare tabletten op verschillende tijdstippen (24 en 48 weken). Het veiligheidsprofiel was in het algemeen vergelijkbaar tussen de korrels en de dispergeerbare tabletformules.
Bij patiënten met niet-transfusie-afhankelijke thalassemiesyndromen en ijzerstapeling werd behandeling met deferasirox dispergeerbare tabletten beoordeeld in een 1-jarige, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie. De studie vergeleek de werkzaamheid van twee verschillende regimes van deferasirox dispergeerbare tabletten (startdoseringen van 5 en 10 mg/kg/dag, 55 patiënten in iedere arm) en van passende placebo (56 patiënten). De studie includeerde 145 volwassen en 21 pediatrische patiënten. De primaire werkzaamheidsparameter was de verandering in de ijzerconcentratie in de lever (LIC) ten opzichte van de uitgangswaarde na 12 maanden behandeling. Een van de secundaire werkzaamheidsparameters was de verandering in serumferritine tussen de uitgangswaarde en het vierde kwartiel. Bij een startdosering van 10 mg/kg/dag resulteerde deferasirox, als dispergeerbare tabletten, in reducties in indicatoren van totaal lichaamsijzer. Gemiddeld was de ijzerconcentratie in de lever

gedaald met 3,80 mg Fe/g dw bij patiënten behandeld met deferasirox dispergeerbare tabletten (startdosering 10 mg/kg/dag) en verhoogd met 0,38 mg Fe/g dw bij patiënten behandeld met placebo ($p<0,001$). Gemiddeld was het serumferritine gedaald met 222,0 µg/l bij patiënten behandeld met deferasirox dispergeerbare tabletten (startdosering 10 mg/kg/dag) en verhoogd met 115 µg/l bij patiënten behandeld met placebo ($p<0,001$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Deferasirox filmomhulde tabletten toont een hogere biologische beschikbaarheid vergeleken met de deferasirox dispergeerbare tabletformulering. Na aanpassing van de sterkte was de filmomhulde tabletformulering (360 mg sterkte) equivalent aan deferasirox dispergeerbare tabletten (500 mg sterkte) voor wat betreft de gemiddelde oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) in nuchtere toestand. De C_{max} was verhoogd met 30% (90% BI: 20,3% - 40,0%). Uit een klinische blootstellings-/responsanalyse zijn echter geen aanwijzingen gebleken van klinisch relevante effecten als gevolg van deze verhoging.

Absorptie
Deferasirox (dispergeerbare tabletformulering) wordt geabsorbeerd na orale toediening met een mediane tijd tot de maximale plasmaconcentratie (t_{max}) van ongeveer 1,5 tot 4 uur. De absolute biologische beschikbaarheid (AUC) van deferasirox (dispergeerbare tabletformulering) is ongeveer 70% vergeleken met een intraveneuze dosering. De absolute biologische beschikbaarheid van de filmomhulde tabletformulering is niet bepaald. De biologische beschikbaarheid van het deferasirox filmomhulde tabletten was 36% hoger dan die van de dispergeerbare tabletten.

Een onderzoek naar het effect van voedsel, waarbij de filmomhulde tabletten aan gezonde vrijwilligers werd toegediend in nuchtere toestand en met een vetarme (vetgehalte <10% van de calorieën) of een vetrijke (vetgehalte >50% van de calorieën) maaltijd, toonde aan dat de AUC en C_{max} licht waren afgenomen na een vetarme maaltijd (met respectievelijk 11% en 16%). Na een vetrijke maaltijd was alleen de AUC licht verhoogd (met respectievelijk 18% en 29%). De verhogingen van C_{max} als gevolg van de verandering in formulering en als gevolg van het effect van een vetrijke maaltijd kunnen additief zijn en daarom wordt aanbevolen de filmomhulde tabletten op een lege maag of bij een lichte maaltijd in te nemen.

Distributie
Deferasirox is sterk eiwitgebonden (99%) aan plasma-eiwitten, bijna uitsluitend serumalbumine, en heeft een klein verdelingsvolume van ongeveer 14 liter bij volwassenen.

Biotransformatie
Glucuronidering is de belangrijkste metabolische route voor deferasirox, met daaropvolgend biliaire uitscheiding. Het is waarschijnlijk dat deconjugatie van glucuronidaten in de darmen en daaropvolgende reabsorptie (enterohepatische kringloop) optreedt: de toediening van colestyramine na een enkelvoudige dosis van deferasirox resulteerde in een 45% daling in deferasirox blootstelling (AUC) in een studie met gezonde vrijwilligers.

Deferasirox wordt voornamelijk geglucuronideerd door UGT1A1 en in mindere mate door UGT1A3. CYP450-gekatalyseerde (oxidatieve) metabolisme van deferasirox lijkt minimaal te zijn bij de mens (ongeveer 8%). Er is geen remming van deferasirox metabolisme door hydroxyurea *in vitro* waargenomen.

Eliminatie
Deferasirox en de metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden in de faeces (84% van de dosis). De renale uitscheiding van deferasirox en de metabolieten is minimaal (8% van de dosis). De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) varieert van 8 tot 16 uur. De transporters MRP2 en MXR (BCRP) zijn betrokken bij de biliaire excretie van deferasirox.

Lineariteit/non-lineariteit
De C_{max} en AUC_{0-24u} van deferasirox nemen ongeveer lineair toe met de dosis onder steady-state condities. Na meervoudige doses nam de blootstelling toe met een accumulatiefactor van 1,3 tot 2,3.

Patiëntenkarakteristieken
Pediatrische patiënten
De totale blootstelling van adolescenten (12 tot ≤17 jaar) en kinderen (2 tot <12 jaar) aan deferasirox na enkelvoudige en meervoudige doses was lager dan die bij volwassen patiënten. Bij kinderen jonger dan 6 jaar was de blootstelling ongeveer 50% lager dan bij volwassenen. Aangezien de dosering individueel wordt aangepast op basis van de respons, is niet te verwachten dat dit klinische gevolgen heeft.

Geslacht
Vergeleken met mannen hebben vrouwen een matig lagere schijnbare klaring (17,5%) voor deferasirox. Aangezien de dosering individueel wordt aangepast op basis van de respons is niet te verwachten dat dit klinische gevolgen heeft.

Oudere patiënten
De farmacokinetiek van deferasirox is niet onderzocht bij oudere patiënten (65 jaar en ouder).

Nier- of leverfunctiestoornissen
De farmacokinetiek van deferasirox is niet onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornissen. De farmacokinetiek van deferasirox werd niet beïnvloed door levertransaminasespiegels tot maximaal 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden.

In een klinisch onderzoek, waarbij eenmalige doses van 20 mg/kg deferasirox dispergeerbare tabletten werden gegeven, was de gemiddelde blootstelling met 16% verhoogd bij proefpersonen met milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie A) en met 76% bij proefpersonen met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie B) in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie. De gemiddelde C_{max} van deferasirox bij proefpersonen met milde of matige leverinsufficiëntie was verhoogd met 22%. Bij één proefpersoon met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie C) was de blootstelling 2,8-maal verhoogd (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel. De belangrijkste bevindingen waren niertoxiciteit en lenstroebelingen (cataract). Vergelijkbare bevindingen werden waargenomen bij neonatale en juveniele dieren. De niertoxiciteit wordt beschouwd voornamelijk als gevolg van ijzertekort bij dieren die eerder geen ijzerstapeling hadden.

In vitro genotoxiciteitstesten waren negatief (Ames-test, chromosoomaberratietest) terwijl deferasirox vorming van micronuclei *in vivo* in het beenmerg, maar niet in de lever van ratten veroorzaakte zonder ijzerstapeling bij letale doses. Dergelijke effecten werden niet waargenomen bij ratten waarbij van te voren ijzerstapeling was geïnduceerd. Deferasirox was niet carcinogeen wanneer het werd toegediend aan ratten in een 2-jarige studie en transgene p53+/- heterozygote muizen in een studie van 6 maanden.

Het vermogen voor reproductietoxiciteit werd beoordeeld bij ratten en konijnen. Deferasirox was niet teratogeen, maar veroorzaakte toegenomen frequentie van veranderingen van het skelet en doodgeboren pups bij ratten in hoge doseringen die ernstig toxisch waren voor de moeder die geen ijzerstapeling had. Deferasirox veroorzaakte geen andere effecten op fertiliteit of reproductie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Cellulose, microkristallijn (Graad 101 en 102)
Crospovidon (Type A)
Poloxameer (Type 188)
Povidon (K 30)
Siliciumdioxide, colloïdaal, watervrij
Magnesiumstearaat

Tabletomhulsel
Hypromellose 2910 (6 mPas)
Titaandioxide
Macrogol 6000
Talk
Indigokarmijn (AL (3%-5%)
Indigokarmijn aluminiumlak (11%-14%)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Deferasirox AB filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in doorzichtige PVC/PVdC – aluminiumfolie blisterverpakkingen, doorzichtige PVC – aluminiumfolie blisterverpakkingen met verpakkingsgrootten van 30, 90 en 300 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Deferasirox AB 90 mg filmomhulde tabletten (PVC-alu blister)= BE588240
Deferasirox AB 180 mg filmomhulde tabletten (PVC-alu blister)= BE588266
Deferasirox AB 360 mg filmomhulde tabletten (PVC-alu blister)= BE588284

Deferasirox AB 90 mg filmomhulde tabletten (PVC/PVdC-alu blister) = BE588257
Deferasirox AB 180 mg filmomhulde tabletten (PVC/PVdC-alu blister) = BE588275
Deferasirox AB 360 mg filmomhulde tabletten (PVC/PVdC-alu blister) = BE588293

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/08/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

datum van de goedkeuring van de tekst: 01/2023