

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Deferasirox Accord 90 mg filmomhulde tabletten
Deferasirox Accord 180 mg filmomhulde tabletten
Deferasirox Accord 360 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Deferasirox Accord 90 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 90 mg deferasirox.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet van 90 mg bevat ook 27 mg lactose (als monohydraat) en 2,95 mg ricinusolie.

Deferasirox Accord 180 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 180 mg deferasirox.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet van 180 mg bevat ook 54 mg lactose (als monohydraat) en 5,9 mg ricinusolie.

Deferasirox Accord 360 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 360 mg deferasirox.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet van 360 mg bevat ook 108 mg lactose (als monohydraat) en 11,8 mg ricinusolie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Deferasirox Accord 90 mg filmomhulde tabletten

Gele, filmomhulde, ovale, biconvexe tabletten met schuine randen en de opdruk 'D' op de ene zijde en '90' op de andere zijde. De afmetingen van de tablet zijn ongeveer 11,0 mm x 4,20 mm.

Deferasirox Accord 180 mg filmomhulde tabletten

Gele, filmomhulde, ovale, biconvexe tabletten met schuine randen en de opdruk 'D' op de ene zijde en '180' op de andere zijde. De afmetingen van de tablet zijn ongeveer 14,0 mm x 5,50 mm.

Deferasirox Accord 360 mg filmomhulde tabletten

Gele, filmomhulde, ovale, biconvexe tabletten met schuine randen en de opdruk 'D' op de ene zijde en '360' op de andere zijde. De afmetingen van de tablet zijn ongeveer 17,0 mm x 6,80 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Deferasirox Accord is ook geïndiceerd voor de behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van bloedtransfusies wanneer behandeling met deferoxamine gecontra-indiceerd of inadequaat is bij de volgende patiëntengroepen:

- pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot 5 jaar met bètathalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies (≥ 7 ml/kg/maand erythrocytenconcentraat),
- volwassen en pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 jaar en ouder met bètathalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van occasionele bloedtransfusies (< 7 ml/kg/maand erythrocytenconcentraat),
- volwassen en pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 jaar en ouder met andere anemieën.

Deferasirox Accord is ook geïndiceerd voor de behandeling van chronische ijzerstapeling waarbij chelatietherapie noodzakelijk is en wanneer deferoxaminebehandeling gecontra-indiceerd of inadequaat is bij patiënten in de leeftijd van 10 jaar en ouder met niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Deferasirox Accord is alleen verkrijgbaar als filmomhulde tabletten. Alle verwijzingen naar de dispergeerbare tabletformulering in deze SPC hebben betrekking op de dispergeerbare tabletvorm van het referentiegeneesmiddel.

Dosering

Transfusiegerelateerde ijzerstapeling

Aangeraden wordt om de behandeling met Deferasirox Accord te starten na transfusie van ongeveer 20 eenheden (ongeveer 100 ml/kg) erythrocytenconcentraat (*packed red blood cells* - PRBC) of wanneer er bewijs is uit klinische monitoring dat er sprake is van chronische ijzerstapeling (bijv. serumferritine $> 1.000 \mu\text{g/l}$). 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 tonen een hogere biologische beschikbaarheid vergeleken 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.

Tabel 1 Aanbevolen doseringen voor transfusiegerelateerde ijzerstapeling

| | Filmomhulde tabletten | Transfusies | Serumferritine |
|-------------------------------------|------------------------------|---|---------------------------|
| Startdosering | 14 mg/kg/dag | Na 20 eenheden (ongeveer 100 ml/kg) PRBC | of $> 1000 \mu\text{g/l}$ |
| Alternatieve startdoseringen | 21 mg/kg/dag | > 14 ml/kg/maand PRBC (bij benadering > 4 eenheden/maand voor een volwassene) | |

| | | | |
|--|--|---|----------------------|
| | 7 mg/kg/dag | <7 ml/kg/maand PRBC (bij benadering <2 eenheden/maand voor een volwassene) | |
| Voor patiënten die goed reageren op deferoxamine | Een derde van deferoxaminedosis | | |
| Controle | | | Maandelijks |
| Beoogd bereik | | | 500-1000 µg/l |
| Aanpassings- stappen (iedere 3-6 maanden) | Verhoging | | >2500 µg/l |
| | 3,5-7 mg/kg/dag Tot 28 mg/kg/dag | | |
| | Verlaging | | <2500 µg/l |
| | 3,5-7 mg/kg/dag Bij patiënten behandeld met doseringen >21 mg/kg/dag - Wanneer doel bereikt is | | |
| Maximale dosering | 28 mg/kg/dag | | |
| Overweeg onderbreking | | | <500 µg/l |

Startdosering

De aanbevolen startdosering van deferasirox filmomhulde tabletten is 14 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

Een startdosering van 21 mg/kg 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 erythrocytenconcentraat (ongeveer >4 eenheden/maand voor een volwassene) krijgen.

Een startdosering van 7 mg/kg 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 erythrocytenconcentraat (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 filmomhulde tabletten die getalsmatig een derde 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 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 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 2500 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 uit klinische studies die uitgevoerd zijn met deferasirox 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 ijzerstapeling is bereikt bij doses tot 21 mg/kg, 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 doses hoger dan deze dosis (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 onder 2500 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 thalasseemiesyndromen

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 consequent >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 tonen een hogere biologische beschikbaarheid vergeleken 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.

Tabel 2 Aanbevolen doseringen voor niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen

| | Filmomhulde tabletten | IJzerconcentratie in de lever (LIC)* | Serumferritine |
|---|--|--------------------------------------|---------------------|
| Startdosering | 7 mg/kg/dag | ≥ 5 mg Fe/g dw | of >800 µg/l |
| Controle | | | Maandelijks |
| Aanpassingsstappen (iedere 3-6 maanden) | Verhoging | ≥ 7 mg Fe/g dw | >2000 µg/l |
| | 3,5-7 mg/kg/dag | | |
| | Verlaging | < 7 mg Fe/g dw | ≤ 2000 µg/l |
| | 3,5-7 mg/kg/dag | | |
| Maximale dosering | 14 mg/kg/dag | | |
| | 7 mg/kg/dag | | |
| | Voor volwassenen Voor pediatrie patiënten | niet vastgesteld | en ≤ 2000 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 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 consequent >2000 $\mu\text{g/l}$ is en geen afnemende tendens laat zien en de patiënt het geneesmiddel bovendien goed verdraagt. Doses 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 patiënten bij wie de LIC niet is bepaald en het serumferritine ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$ 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 ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$ 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 $\mu\text{g/l}$) 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.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

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

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Deferasirox 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 maximaal 50% (zie rubriek 4.4 en 5.2) en deferasirox 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).

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 wordt 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 stapsgewijze aanpassing van de dosis.

Niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen:

Bij pediatrie patiënten met niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen dient de dosis 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 chelatatie te voorkomen (zie rubriek 4.4). Naast maandelijks bepalingen van serumferritine dient bij deze patiënten de LIC elke drie maanden te worden gecontroleerd wanneer het serumferritine ≤ 800 $\mu\text{g/l}$ is.

Kinderen vanaf de geboorte tot de leeftijd van 23 maanden:

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De filmomhulde tabletten dienen in hun geheel met een beetje water te worden doorgeslikt. Voor patiënten die niet in staat zijn om tabletten in hun geheel door te slikken, kunnen filmomhulde tabletten worden verpulverd en worden toegediend door de volledige dosis op zacht voedsel, bijv. yoghurt of appelmoes te strooien. De dosis moet onmiddellijk en volledig worden ingenomen en mag niet worden bewaard voor later gebruik.

Filmomhulde tabletten dienen eenmaal daags te worden ingenomen, bij voorkeur dagelijks op hetzelfde tijdstip, en mogen op een nuchtere maag of met een lichte maaltijd worden ingenomen (zie rubriek 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 twee derde van de patiënten die stijging in serumcreatinine hadden, keerden de waarden terug onder het 33%-niveau zonder dosisaanpassing. Bij de resterende een derde 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 was.

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 erythrocytenconcentraat of < 2 eenheden/maand voor een volwassene) krijgen. In klinische studies is geen verhoging van de renale bijwerkingen gevonden na dosisverhoging van

deferasirox dispergeerbare tabletten tot doses boven 30 mg/kg. Een verhoogd risico op renale bijwerkingen bij doses van deferasirox filmomhulde tabletten boven 21 mg/kg kan echter niet worden uitgesloten.

Het wordt aanbevolen 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 (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 hydratatie 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. Bij deze patiëntengroepen moet het zuur-base-evenwicht op klinische indicatie gecontroleerd worden. Bij patiënten bij wie een metabole acidose ontstaat, dient te worden overwogen de behandeling met deferasirox 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 behandeling met deferasirox wordt aanbevolen om de ammoniakspiegels te meten, en om rekening te houden met de mogelijke ontwikkeling van hyperammonemische encefalopathie.

Tabel 3 Doseringaanpassing 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) | Wekelijks | en | Wekelijks |
| - Hierna | Maandelijks | en | Maandelijks |
| Verlaging van dagelijkse dosering met 7 mg/kg/dag (filmomhulde tabletformulering), <i>indien de volgende renale parameters worden waargenomen bij twee opeenvolgende controles en deze niet kunnen worden toegeschreven aan andere oorzaken</i> | | | |
| Volwassen patiënten | >33% boven het gemiddelde van vóór de behandeling | en | Dalingen <LLN* (<90 ml/min) |
| Pediatrische patiënten | > bij de leeftijd passende ULN** | en/of | Dalingen <LLN* (<90 ml/min) |
| Na dosisverlaging, onderbreek de behandeling als | | | |
| Volwassen en pediatriche patiënten | Blijft >33% boven het gemiddelde van vóór de behandeling | en/of | Dalingen <LLN* (<90 ml/min) |
| *LLN: ondergrens van de normaalwaarde (<i>lower limit of the normal range</i>) | | | |

****ULN: bovengrens van de normaalwaarde (*upper limit of the normal range*)**

Afhankelijk van de individuele klinische omstandigheden kan er opnieuw met de behandeling worden gestart.

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)
- Glycosurie bij niet-diabetici en lage serumspiegels van kalium, fosfaat, magnesium of uraat, fosfaturie, aminoacidurie (controleer zoals nodig).

Renale tubulopathie is voornamelijk gemeld bij kinderen en adolescenten met bètathalassemie die werden behandeld met deferasirox.

Patiënten moeten worden verwezen naar een nefroloog en verdere gespecialiseerde onderzoeken (bijvoorbeeld nierbiopsie) kunnen worden overwogen indien, ondanks dosisverlaging en onderbreking, het volgende optreedt:

- serumcreatinine blijft significant verhoogd en
- persisterende afwijking van een andere marker van de nierfunctie (bijvoorbeeld proteïnurie, Fanconi-syndroom).

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 behandeling met deferasirox wordt aanbevolen om de ammoniakspiegels te meten, en om rekening te houden met de mogelijke ontwikkeling van hyperammonemische encefalopathie. Bij patiënten die bijwerkingen ervaren die gepaard gaan met volume-depletie (zoals door diarree of braken), met name bij kinderen met acute ziekte, moet erop gelet worden dat ze steeds voldoende gehydrateerd blijven. In de meeste meldingen van leverfalen betrof het patiënten met significante ziekte toestanden, waaronder al aanwezige levercirrose. De rol van deferasirox als bijdragende of verergerende factor kan echter 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 de behandeling met deferasirox 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 wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh-classificatie C) (zie rubriek 5.2).

Tabel 4 Samenvatting van de aanbevelingen 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 pediatrie 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 mogelijk beperkt en kunnen onderdoen voor de risico's. Dientengevolge wordt behandeling met deferasirox 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 nauwkeurig gecontroleerd te worden bij pediatrie 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, dient de arts zich er tevens bewust van te zijn dat de gevolgen van langdurige blootstelling bij deze patiënten thans niet bekend zijn.

Gastro-intestinale aandoeningen

Er is melding gemaakt van gastro-intestinale ulceratie en bloedingen in het bovenste deel van het maag-darmstelsel bij patiënten, waaronder kinderen en adolescenten, die deferasirox kregen. Bij sommige patiënten zijn multipale ulcera waargenomen (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 klachten en verschijnselen van gastro-intestinale ulceraties en bloedingen tijdens de behandeling met deferasirox en direct aanvullend onderzoek en behandeling starten indien er een vermoeden is van een ernstige gastro-intestinale bijwerking. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die deferasirox 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 $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/l$) (zie rubriek 4.5).

Huidaandoeningen

Huiduitslag kan optreden tijdens behandeling met deferasirox. 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 onmiddellijk te worden gestopt en mag de behandeling niet meer worden herstart. Patiënten moeten bij het voorschrijven geïnformeerd worden over de klachten en verschijnselen van ernstige huidreacties en moeten nauwlettend gevolgd worden.

Overgevoelighedsreacties

Gevallen van ernstige overgevoelighedsreacties (zoals anafylaxie en angio-oedeem) 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 de behandeling met deferasirox te worden gestaakt en dient geschikte medische interventie te worden gestart. Vanwege het risico op een anafylactische shock mag deferasirox niet opnieuw worden gegeven aan patiënten die een overgevoelighedsreactie hebben gehad (zie rubriek 4.3).

Gezichtsvermogen en gehoor

Gehoorstoornissen (verminderd horen) en gezichtsstoornissen (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 thalassemissyndromen), 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.

Hulpstoffen

Deferasirox Accord bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactosetolerantie, personen met totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus in wezen 'natriumvrij'.

Deferasirox Accord bevat ricinusolie. Dit geneesmiddel kan maagproblemen en diarree veroorzaken.

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 toegenomen (met 29%) wanneer het werd ingenomen met een vetrijke maaltijd. Deferasirox filmomhulde tabletten kunnen op een nuchtere maag of met een lichte maaltijd worden ingenomen, bij voorkeur dagelijks op hetzelfde tijdstip (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Stoffen die systemische blootstelling aan deferasirox kunnen doen afnemen

Metabolisering van deferasirox 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 met krachtige UGT-inductoren (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, ritonavir) resulteren in een verlaging van de werkzaamheid van deferasirox. Het serumferritine van de patiënt dient te worden gecontroleerd tijdens en na de combinatie. De dosering van deferasirox dient zo nodig aangepast te worden.

Colestyramine verlaagde significant de blootstelling aan deferasirox 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 "probe"-substraat van CYP3A4) in een met 17% verlaagde blootstelling aan midazolam (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 aanbevolen 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), corticosteroiden 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.

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Deferasirox Accord te vermijden tijdens de zwangerschap, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

Deferasirox Accord kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verminderen (zie rubriek 4.5). Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een aanvullende of andere niet-hormonale anticonceptiemethode toepassen tijdens het gebruik van Deferasirox Accord.

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 de moedermelk bij de mens. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Deferasirox Accord.

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 Accord 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 in klinische studies uitgevoerd met dispergeerbare tabletten van deferasirox bij volwassen en pediatrische patiënten behoren gastro-intestinale bijwerkingen (voornamelijk misselijkheid, braken, diarree of buikpijn) en huiduitslag. Diarree is vaker gemeld bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot 5 jaar en bij ouderen. Deze reacties zijn dosisafhankelijk, meestal licht 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 bètathalassemie 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 komen soms voor, 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 (zie rubriek 4.4).

Tabellarische lijst met bijwerkingen

Bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt volgens de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); 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 Bijwerkingen

| | |
|---|---|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | |
| Niet bekend: | Pancytopenie ¹ , trombocytopenie ¹ , verergering anemie ¹ , neutropenie ¹ |
| Immuunsysteemaandoeningen | |
| Niet bekend: | Overgevoelighedsreacties (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: Neuritis optica

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 multipale ulcera), duodenumzweer, gastritis

Zelden: Oesofagitis

Niet bekend: Gastro-intestinale perforatie¹, acute pancreatitis¹

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-syndroom¹, overgevoeligheidsvasculitis¹, urticaria¹, erythema multiforme¹, alopecia¹, toxische epidermale necrolyse (TEN)¹

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak: Bloedcreatinestijgingen

Vaak: Proteïnurie

Soms: Renale tubulaire stoornis² (verworven Fanconi-syndroom), glycosurie

Niet bekend: Acuut nierfalen^{1,2}, tubulo-interstitiële nefritis¹, nefrolithiase¹, tubulaire niernecrose¹

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 de dispergeerbare tabletformulering van deferasirox, voornamelijk bij patiënten met al aanwezige levercirrose (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 hoogfrequent 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 pediatrie 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 pediatrie patiënten waargenomen tijdens het eerste jaar van de behandeling. Bij 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 thalasseemiesyndromen

In een 1-jarige studie bij patiënten met niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen 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.

Pediatrie patiënten

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

Diarree is vaker gemeld bij pediatrie 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 [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

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 creatinewaarden 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 verdween.

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 tridentaats ligand dat ijzer bindt met hoge affiniteit in een 2:1 ratio. Deferasirox bevordert excretie van ijzer, voornamelijk in de feces. Deferasirox heeft een lage affiniteit voor zink en koper, en veroorzaakt geen constante lage serumspiegels van deze metalen.

Farmacodynamische effecten

In een studie naar metabolische ijzerbalans 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.

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, 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 van 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 maandelijks 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. Aan deze hoofdstudie namen 56 patiënten onder de leeftijd van 6 jaar deel, 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 tabletten 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 doseringsaanbeveling was echter niet vooraf 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.

In een 5-jarige observationele studie waarin 267 kinderen in de leeftijd 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 bij pediatrie patiënten in de leeftijd van 2 tot 6 jaar gevonden in vergelijking met de totale volwassen en oudere pediatrie 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 pediatrie patiënten met transfusie-afhankelijk thalassemie of myelodysplastisch syndroom behandeld gedurende 24 weken. Een vergelijkbaar veiligheidsprofiel werd waargenomen voor de filmomhulde en dispergeerbare tabletten.

Bij patiënten met niet-transfusie-afhankelijke thalassemië syndromen 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 pediatrie 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 $\mu\text{g/l}$ bij patiënten behandeld met deferasirox dispergeerbare tabletten (startdosering 10 mg/kg/dag) en verhoogd met 115 $\mu\text{g/l}$ bij patiënten behandeld met placebo ($p < 0,001$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Deferasirox filmomhulde tabletten tonen 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 deferasirox filmomhulde tabletten was 36% hoger dan die van dispergeerbare tabletten.

Een onderzoek naar het effect van voedsel, waarbij filmomhulde tabletten aan gezonde vrijwilligers werden 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 waren de AUC en C_{max} verhoogd (met respectievelijk 18% en 29%). De stijgingen in C_{max} veroorzaakt door de verandering in formulering en door het effect van een vetrijke maaltijd zijn mogelijk additief en daarom wordt het aanbevolen om de filmomhulde tabletten op een nuchtere maag in te nemen of met een lichte maaltijd.

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 daling van 45% van blootstelling aan deferasirox (AUC) in een studie met gezonde vrijwilligers.

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

Eliminatie

Deferasirox en de metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden in de feces (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 transporteiwitten 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

Ouderen

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 lichte 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 lichte 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 rubriek 4.2 en 4.4).

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.

Pediatrische patiënten

De totale blootstelling van adolescenten (12 tot en met 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.

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 carcinogene potentieel. De belangrijkste bevindingen waren niertoxiciteit en lenstroebelingen (cataract). Vergelijkbare bevindingen werden waargenomen bij neonatale en juveniele dieren. De niertoxiciteit wordt voornamelijk beschouwd 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 vooraf ijzerstapeling was geïnduceerd. Deferasirox was niet carcinogeen wanneer het werd toegediend aan ratten in een 2-jarige studie en aan 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
Natriumcroscarmellose
Laag-gesubstitueerd hydroxypropylcellulose
Povidon

Poloxameer
Lactosemonohydraat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Natriumstearylfumaraat
Gehydrogeneerde ricinusolie

Omhulling

Hypromellose (E464)
Propyleenglycol (E1520)
Talk (E553b)
Geel ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)

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

Blisterverpakkingen van PVC/PE/PVdC-aluminium.

Deferasirox Accord 90 mg filmomhulde tabletten en Deferasirox Accord 180 mg filmomhulde tabletten

Eenheidsverpakkingen met 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 of 90 x 1 filmomhulde tablet.

Deferasirox Accord 360 mg filmomhulde tabletten

Eenheidsverpakkingen met 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1 of 300 x 1 filmomhulde tablet.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanje

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

Deferasirox Accord 90 mg filmomhulde tabletten

EU/1/19/1412/001
EU/1/19/1412/002
EU/1/19/1412/003
EU/1/19/1412/004

Deferasirox Accord 180 mg filmomhulde tabletten

EU/1/19/1412/005
EU/1/19/1412/006
EU/1/19/1412/007
EU/1/19/1412/008

Deferasirox Accord 360 mg filmomhulde tabletten

EU/1/19/1412/009
EU/1/19/1412/010
EU/1/19/1412/011
EU/1/19/1412/012
EU/1/19/1412/013

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 januari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomiarska 50,
96-200, Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040 Barcelona, Spanje

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder moet het Europees Geneesmiddelenbureau en het CHMP informeren over de resultaten van het surveillanceprogramma in elke lidstaat.

De volgende ernstige bijwerkingen dienen, volgens de eisen in de wetgeving, versneld te worden doorgestuurd naar de juiste bevoegde autoriteiten en te worden samengevat in de bovenstaande rapporten:

- Stijging in leverenzymen >10xULN
- Ernstige stijging in creatinine
- Resultaten van nierbiopten, indien beschikbaar
- Cataracten
- Gehoorverlies
- Galstenen

Voorafgaand aan de introductie van Deferasirox Accord in elke lidstaat, moet de vergunninghouder (MAH) met de nationale bevoegde autoriteit overeenstemming bereiken over de inhoud en de vorm van het educatieve programma, met inbegrip van de communicatiemiddelen, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma.

Het educatieve programma is erop gericht om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten te informeren om zo de volgende risico's tot een minimum te beperken:

- Niet-naleven van de dosering en controle van biologische parameters
- Medicatiefouten als gevolg van het overschakelen van de ene naar de andere formulering (dispergeerbare tabletten en filmomhulde tabletten/granulaat).

De vergunninghouder moet garanderen dat, bij de introductie, in elke lidstaat waar Deferasirox Accord op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten, die naar verwachting Deferasirox Accord zullen voorschrijven, afleveren en gebruiken, worden voorzien van de volgende educatieve materialen voor alle beschikbare formuleringen (bijv. dispergeerbare tabletten, filmomhulde tabletten, en granulaat) en voor alle indicaties:

- Educatief materiaal voor artsen
- Patiënteninformatiepakket

Na de introductie moeten additionele, periodieke verspreidingen worden uitgevoerd, met name na substantiële wijzigingen van de productinformatie met betrekking tot veiligheid die aanpassingen van het educatieve materiaal rechtvaardigen.

Het educatieve materiaal voor artsen dient te bevatten:

- Samenvatting van de Productkenmerken
- Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg zal de volgende belangrijke onderdelen bevatten:

- Beschrijving van de beschikbare deferasiroxformuleringen die op de markt zijn (bijv. dispergeerbare tabletten, filmomhulde tabletten en granulaat)
 - Verschillende doseringsschema's
 - Verschillende wijzen van toediening
 - Conversietabel voor de dosering bij overschakelen van de ene naar de andere formulering
- De aanbevolen doseringen en de regels voor het starten van de behandeling
- De noodzaak om serumferritine maandelijks te controleren

- Dat deferasirox serumcreatininestijgingen kan veroorzaken bij sommige patiënten
 - De noodzaak om serumcreatinine te controleren
 - bij twee gelegenheden vóór de start van de behandeling
 - elke week gedurende de eerste maand na start of wijziging van de behandeling
 - hierna maandelijks
 - De noodzaak om de dosis met 10 mg/kg te verlagen, indien serumcreatinine stijgt:

- Volwassenen: >33% boven uitgangswaarde en creatinineklaring <LLN (90 ml/min)
 - Kinderen: >ULN of creatinineklaring daalt tot <LLN bij twee opeenvolgende bezoeken.
- De noodzaak om de behandeling te onderbreken na een dosisverlaging, indien serumcreatinine stijgt:
 - Volwassenen en kinderen: blijft >33% boven uitgangswaarde of creatinineklaring <LLN (90 ml/min)
 - De noodzaak om nierbiopsie te overwegen:
 - wanneer serumcreatinine is gestegen en indien een andere afwijking is geconstateerd (bijvoorbeeld proteïnurie, tekenen van Fanconi-syndroom).
- Het belang van het meten van de creatinineklaring
 - Kort overzicht van de meetmethoden van creatinineklaring
 - Dat stijgingen in serumtransaminasen kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met Deferasirox Accord
 - De noodzaak voor leverfunctietesten vóór de behandeling, hierna maandelijks of vaker indien klinisch geïndiceerd
 - Niet voor te schrijven aan patiënten met bestaande ernstige leverziekte
 - De noodzaak om de behandeling te onderbreken indien persisterende en progressieve stijging in leverenzymen wordt opgemerkt.
 - De noodzaak voor jaarlijkse gehoor- en oogtesten
 - De noodzaak voor een begeleidende tabel waarin de metingen van serumcreatinine, creatinineklaring, proteïnurie, leverenzymen en ferritine, vóór de behandeling, worden benadrukt, bijvoorbeeld:

| | |
|----------------------------------|----------|
| Vóór de start van de behandeling | |
| Serumcreatinine op dag - X | Waarde 1 |
| Serumcreatinine op dag - Y | Waarde 2 |

X en Y zijn de dagen (nader te bepalen) waarop de metingen vóór de behandeling moeten worden uitgevoerd.

- Een waarschuwing over het risico op overchelatie en over de noodzaak van nauwlettende monitoring op serumferritinewaarden en nier- en leverfunctie.
- De regels voor behandeling van dosisaanpassing en -onderbreking wanneer de beoogde serumferritine +/- ijzerconcentratie in de lever bereikt is.
- Aanbevelingen voor behandeling van niet-transfusie-afhankelijke thalassemie (NTDT)-syndromen:
 - Informatie dat slechts één behandelkuur wordt aanbevolen voor NTDT-patiënten
 - Een waarschuwing betreffende de noodzaak van meer nauwgezette controle van de ijzerconcentratie in de lever en serumferritine bij pediatrische patiënten
 - Een waarschuwing met betrekking tot de op dit moment onbekende gevolgen voor de veiligheid van langdurige behandeling van pediatrische patiënten

Het patiënteninformatiemateriaal dient te bevatten:

- Patiëntenbijsluiters
- Gids voor de patiënt

De gids voor de patiënt dient de volgende belangrijke elementen te bevatten:

- Informatie over de noodzaak voor een regelmatige controle van serumcreatinine, creatinineklaring, proteïnurie, leverenzymen en ferritine, en wanneer deze controle uitgevoerd dient te worden
- Informatie waarin staat dat nierbiopsie kan worden overwogen wanneer significante nierafwijkingen optreden
- Beschikbaarheid van verschillende orale formuleringen (bijv. dispergeerbare tabletten, filmomhulde tabletten en granulaat) en de belangrijkste verschillen tussen deze formuleringen (d.w.z. verschillend doseringsschema en verschillende wijzen van toedienen, in het bijzonder met voedsel)

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Deferasirox Accord 90 mg filmomhulde tabletten
deferasirox

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 90 mg deferasirox.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose en ricinusolie.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

28 x 1 filmomhulde tablet
30 x 1 filmomhulde tablet
56 x 1 filmomhulde tablet
90 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanje

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

EU/1/19/1412/001
EU/1/19/1412/002
EU/1/19/1412/003
EU/1/19/1412/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Deferasirox Accord 90 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket op blisterverpakkingen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Deferasirox Accord 90 mg filmomhulde tabletten
deferasirox

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Deferasirox Accord 180 mg filmomhulde tabletten
deferasirox

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 180 mg deferasirox.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose en ricinusolie.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

28 x 1 filmomhulde tablet
30 x 1 filmomhulde tablet
56 x 1 filmomhulde tablet
90 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanje

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

EU/1/19/1412/005
EU/1/19/1412/006
EU/1/19/1412/007
EU/1/19/1412/008

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Deferasirox Accord 180 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket op blisterverpakkingen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Deferasirox Accord 180 mg filmomhulde tabletten
deferasirox

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Deferasirox Accord 360 mg filmomhulde tabletten
deferasirox

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 360 mg deferasirox.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose en ricinusolie.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

28 x 1 filmomhulde tablet
30 x 1 filmomhulde tablet
56 x 1 filmomhulde tablet
90 x 1 filmomhulde tablet
300 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanje

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

EU/1/19/1412/009
EU/1/19/1412/010
EU/1/19/1412/011
EU/1/19/1412/012
EU/1/19/1412/013

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Deferasirox Accord 360 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket op blisterverpakkingen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Deferasirox Accord 360 mg filmomhulde tabletten
deferasirox

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Deferasirox Accord 90 mg filmomhulde tabletten Deferasirox Accord 180 mg filmomhulde tabletten Deferasirox Accord 360 mg filmomhulde tabletten deferasirox

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Deferasirox Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Deferasirox Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Deferasirox Accord?

Deferasirox Accord bevat een werkzaam bestanddeel deferasirox genaamd. Het is een ijzerchelator, dat is een geneesmiddel om de overmaat aan ijzer in het lichaam (ook ijzerstapeling genaamd) te verwijderen. Het vangt en verwijdert het overtollige ijzer, dat hierna voornamelijk via de ontlasting wordt uitgescheiden.

Waarvoor wordt Deferasirox Accord gebruikt?

Herhaalde bloedtransfusies kunnen nodig zijn bij patiënten met verschillende typen bloedarmoede (bijvoorbeeld thalassemie, sikkelcelziekte of myelodysplastische syndromen (MDS)). Herhaalde bloedtransfusies kunnen echter stapeling van overtollig ijzer veroorzaken. Dit komt doordat bloed ijzer bevat en uw lichaam het teveel aan ijzer, dat u via bloedtransfusies krijgt, niet op een natuurlijke manier kan verwijderen. Bij patiënten met thalasseemiesyndromen die niet afhankelijk zijn van transfusies kan na verloop van tijd ook ijzerstapeling ontstaan. Dit komt vooral door een verhoogde ijzeropname uit het voedsel als gevolg van een lage hoeveelheid bloedcellen. Na verloop van tijd kan het overtollige ijzer belangrijke organen, zoals de lever en het hart, beschadigen. Geneesmiddelen die *ijzerchelatoren* worden genoemd, worden gebruikt om het overtollige ijzer te verwijderen en het risico op orgaanschade te verlagen.

Deferasirox Accord wordt gebruikt om chronische ijzerstapeling te behandelen die wordt veroorzaakt door veelvuldige bloedtransfusies bij patiënten van 6 jaar en ouder met bètathalassemie major.

Deferasirox Accord wordt ook gebruikt om chronische ijzerstapeling te behandelen wanneer behandeling met deferoxamine gecontra-indiceerd of ongeschikt is bij patiënten met bètathalassemie major met ijzerstapeling door occasionele bloedtransfusies, bij patiënten met andere typen bloedarmoede, en bij kinderen van 2 tot 5 jaar.

Deferasirox Accord wordt ook gebruikt voor de behandeling van patiënten van 10 jaar en ouder met ijzerstapeling gerelateerd aan hun thalasseemiesyndromen, maar die niet afhankelijk zijn van transfusies, wanneer behandeling met deferoxamine gecontra-indiceerd of ongeschikt is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als dit op u van toepassing is, **vertel het dan uw arts voordat u Deferasirox Accord inneemt**. Als u denkt dat u allergisch (overgevoelig) kunt zijn, vraag uw arts dan om advies.
- U heeft een matige of ernstige nierziekte.
- U gebruikt op dit moment een andere ijzerchelator.

Deferasirox Accord wordt niet aanbevolen

- als u lijdt aan een vergevorderd stadium van myelodysplastisch syndroom (MDS; afgenomen vorming van bloedcellen door het beenmerg) of aan kanker in een vergevorderd stadium.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- wanneer u een nier- of leverprobleem heeft.
- wanneer u een hartprobleem heeft als gevolg van ijzerstapeling.
- wanneer u een opvallende daling in uw urineproductie bemerkt (verschijnsel van nierprobleem).
- wanneer u een ernstige huiduitslag krijgt, of een bemoeilijkte ademhaling en duizeligheid of zwelling die vooral in het gezicht en in de keel optreedt (verschijnselen van ernstige allergische reactie, zie ook rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”).
- wanneer u een combinatie van de volgende verschijnselen ervaart: huiduitslag, rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, vervelling van de huid, hoge koorts, griepachtige verschijnselen, opgezette lymfeklieren (verschijnselen van een ernstige huidreactie, zie ook rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”).
- wanneer u een combinatie ervaart van slaperigheid, pijn rechtsboven in de buik, geelkleuring of toegenomen geelkleuring van uw huid of ogen en donkergekleurde urine (verschijnselen van leverproblemen).
- wanneer u ervaart dat u moeite heeft met nadenken, het onthouden van informatie of het oplossen van problemen, dat u minder alert bent of een verminderd bewustzijn heeft, of dat u zich erg slaperig voelt en u weinig energie heeft (tekenen van een hoog niveau van ammoniak in uw bloed, wat mogelijk geassocieerd is met lever- of nierproblemen, zie ook rubriek 4, “Mogelijke bijwerkingen”).
- wanneer u bloed braakt en/of een zwarte ontlasting heeft.
- wanneer u vaak buikpijn ervaart, voornamelijk na het eten of na het innemen van Deferasirox Accord.
- wanneer u vaak last heeft van brandend maagzuur.
- wanneer u een laag niveau aan bloedplaatjes of witte bloedcellen heeft in uw bloedtest.
- wanneer u wazig ziet.
- wanneer u diarree heeft of braakt.

Als een van bovenstaande op u van toepassing is, vertel het dan onmiddellijk aan uw arts.

Controle van uw behandeling met Deferasirox Accord

Er zullen regelmatig bloed- en urinetesten bij u worden afgenomen tijdens de behandeling. Met deze testen wordt de hoeveelheid ijzer in uw lichaam (*ferritinespiegel in het bloed*) gecontroleerd om te zien hoe goed Deferasirox Accord werkt. Met deze testen zullen ook uw nierfunctie (de hoeveelheid creatinine in uw bloed, aanwezigheid van eiwit in de urine) en leverfunctie (de hoeveelheid transaminasen in uw bloed) worden gecontroleerd. Uw arts kan het nodig vinden dat u een nierbiopsie ondergaat als hij/zij vermoedt dat er aanzienlijke nierschade is. U kunt ook MRI-testen (beeldvorming met magnetische resonantie) ondergaan om de hoeveelheid ijzer in uw lever te bepalen. Uw arts zal deze testen gebruiken bij het bepalen van de voor u meest geschikte dosis Deferasirox Accord. Deze testen zullen ook worden gebruikt om te bepalen wanneer u moet stoppen met het gebruik van Deferasirox Accord

Als voorzorgsmaatregel zullen uw gezichtsvermogen en gehoor elk jaar worden getest tijdens de behandeling.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Deferasirox Accord nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt met name voor:

- andere ijzerchelatoren, die niet mogen worden gebruikt met Deferasirox Accord,
- maagzuurremmers (antacida - geneesmiddelen gebruikt om brandend maagzuur te behandelen) die aluminium bevatten en die niet mogen worden ingenomen op hetzelfde tijdstip van de dag als Deferasirox Accord,
- ciclosporine (gebruikt om te voorkomen dat het lichaam een getransplanteerd orgaan afstoot, of voor andere aandoeningen, zoals reumatoïde artritis of atopische dermatitis),
- simvastatine (gebruikt ter verlaging van cholesterol),
- bepaalde pijnstillers of ontstekingsremmende geneesmiddelen (bijv. aspirine, ibuprofen, corticosteroiden),
- orale bisfosfonaten (gebruikt ter behandeling van osteoporose),
- antistollingsmiddelen (gebruikt om bloedklontering te voorkomen of te behandelen),
- hormonale anticonceptiva (“de pil”),
- bepridil, ergotamine (gebruikt bij hartproblemen en migraine),
- repaglinide (gebruikt ter behandeling van suikerziekte),
- rifampicine (gebruikt ter behandeling van tuberculose),
- fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine (gebruikt ter behandeling van epilepsie),
- ritonavir (gebruikt ter behandeling van HIV-infectie),
- paclitaxel (gebruikt ter behandeling van kanker),
- theofylline (gebruikt ter behandeling van longziekten zoals astma),
- clozapine (gebruikt ter behandeling van psychische aandoeningen zoals schizofrenie),
- tizanidine (gebruikt als een spierverslapper),
- colestyramine (gebruikt ter verlaging van cholesterolspiegels in het bloed).
- busulfan (gebruikt als behandeling voorafgaand aan transplantatie om het oorspronkelijke beenmerg vóór de transplantatie te vernietigen).
- midazolam (gebruikt om angst of slaapproblemen te verlichten).

Extra testen kunnen nodig zijn om de hoeveelheid van deze geneesmiddelen in het bloed te controleren.

Ouderen (65 jaar en ouder)

Dit middel kan worden gebruikt door mensen van 65 jaar en ouder in dezelfde dosis als voor andere volwassenen. Oudere patiënten kunnen meer bijwerkingen ervaren (vooral diarree) dan jongere patiënten. Zij dienen door hun arts zorgvuldig gecontroleerd te worden op bijwerkingen die mogelijk een aanpassing van de dosering vereisen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel kan worden gebruikt bij kinderen en jongeren van 2 jaar en ouder die regelmatig bloedtransfusies krijgen en bij kinderen en jongeren van 10 jaar en ouder die niet regelmatig bloedtransfusies krijgen. Naarmate de patiënt groeit, zal de arts de dosis aanpassen.

Het gebruik van dit middel wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het gebruik van dit middel wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, tenzij het duidelijk noodzakelijk is.

Als u momenteel een hormonaal anticonceptiemiddel gebruikt om zwangerschap te voorkomen, moet u een aanvullende of een andere vorm van anticonceptie (bijvoorbeeld condooms) gebruiken omdat Deferasirox Accord de effectiviteit van hormonale anticonceptiva kan verminderen.

U mag geen borstvoeding geven tijdens behandeling met dit middel.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich duizelig voelt na inname van dit middel, rijd dan niet en gebruik geen gereedschap of machines totdat u zich weer normaal voelt.

Deferasirox Accord bevat lactose (een soort suiker)

Als uw arts u verteld heeft dat u bepaalde suikers niet goed kunt verdragen, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Deferasirox Accord bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus in wezen 'natriumvrij'.

Deferasirox Accord bevat ricinusolie

Dit geneesmiddel kan maagproblemen en diarree veroorzaken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Behandeling met Deferasirox Accord zal plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van ijzerstapeling veroorzaakt door bloedtransfusies.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel van dit middel moet u innemen?

Voor alle patiënten geldt dat de dosis is gerelateerd aan het lichaamsgewicht. Uw arts zal de dosis berekenen die u nodig heeft en zal u vertellen hoeveel tabletten u elke dag moet innemen.

- Aan het begin van de behandeling is de gebruikelijke dagelijkse dosering van Deferasirox Accord filmomhulde tabletten voor patiënten die regelmatig bloedtransfusies krijgen 14 mg per kilogram lichaamsgewicht. Uw arts kan u een hogere of lagere startdosis aanbevelen op basis van uw individuele behandelingsbehoeften.
- Aan het begin van de behandeling is de gebruikelijke dagelijkse dosering van Deferasirox Accord filmomhulde tabletten voor patiënten die niet regelmatig bloedtransfusies krijgen 7 mg per kilogram lichaamsgewicht.
- Afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling, kan uw arts de behandeling later aanpassen naar een hogere of lagere dosis.
- De maximale aanbevolen dagelijkse dosering van Deferasirox Accord filmomhulde tabletten is:
 - 28 mg per kilogram lichaamsgewicht voor patiënten die regelmatig bloedtransfusies krijgen,
 - 14 mg per kilogram lichaamsgewicht voor volwassen patiënten die niet regelmatig bloedtransfusies krijgen,
 - 7 mg per kilogram lichaamsgewicht voor kinderen en jongeren die niet regelmatig bloedtransfusies krijgen.

Deferasirox is ook beschikbaar als "dispergeerbare" tabletten. Als u overschakelt van de dispergeerbare tabletten naar deze filmomhulde tabletten, dan moet uw dosering worden aangepast.

Wanneer moet u dit middel innemen?

- Neem elke dag Deferasirox Accord eenmaal per dag in met een beetje water, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.
- Neem Deferasirox Accord filmomhulde tabletten in op een nuchtere maag of met een lichte maaltijd.

Deferasirox Accord elke dag op hetzelfde tijdstip innemen helpt u er ook aan herinneren wanneer u uw tabletten moet innemen.

Voor patiënten die niet in staat zijn om tabletten in hun geheel door te slikken, kunnen Deferasirox Accord filmomhulde tabletten worden verpulverd en worden ingenomen door de volledige dosis op zacht voedsel zoals yoghurt of appelmoes te strooien. Het voedsel moet onmiddellijk en volledig worden ingenomen. Bewaar het niet voor later gebruik.

Hoe lang moet u dit middel blijven gebruiken?

Ga door met het dagelijks gebruik van Deferasirox Accord zolang uw arts u dat vraagt. Dit is een langetermijnbehandeling die mogelijk maanden of jaren zal duren. Uw arts zal regelmatig uw toestand controleren om te zien of de behandeling het gewenste effect heeft (zie ook rubriek 2: “Controle van uw behandeling met Deferasirox Accord”).

Heeft u vragen over hoe lang u dit middel moet blijven gebruiken? Neem dan contact op met uw arts.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel Deferasirox Accord heeft ingenomen of als iemand anders uw tabletten per ongeluk heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of het ziekenhuis voor advies. Laat de arts de verpakking van de tabletten zien. Dringende medische behandeling kan nodig zijn. U kunt last krijgen van buikpijn, diarree, misselijkheid en braken en nier- of leverproblemen die ernstig kunnen zijn.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis vergeet, neem deze dan zo gauw u het zich herinnert op dezelfde dag. Neem uw volgende dosis zoals gepland. Neem geen dubbele dosis op de volgende dag om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Deferasirox Accord, tenzij uw arts u dat heeft gevraagd. Als u stopt met het gebruik, zal de overmaat ijzer niet langer worden verwijderd uit uw lichaam (zie ook bovenstaande rubriek “Hoe lang moet u dit middel blijven gebruiken?”).

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig van aard en zullen in het algemeen na enkele dagen tot enkele weken behandeling verdwijnen.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en hebben onmiddellijk medische zorg nodig.

Deze bijwerkingen komen soms (bij minder dan 1 op de 100 gebruikers) of zelden (bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers) voor. Stop met het gebruik van dit geneesmiddel en vertel dit onmiddellijk aan uw arts:

- als u een ernstige huiduitslag krijgt, of een bemoeilijkte ademhaling en duizeligheid of zwelling die vooral in het gezicht en in de keel optreedt (verschijnselen van een ernstige allergische reactie),
- als u een combinatie van de volgende verschijnselen ervaart: huiduitslag, rode huid, blaarvorming op de lippen, ogen of mond, vervelling van de huid, hoge koorts, griepachtige verschijnselen, opgezette lymfeklieren (verschijnselen van ernstige huidreacties),
- als u een opvallende daling in de urineproductie opmerkt (verschijnsel van een nierprobleem),
- als u een combinatie ervaart van slaperigheid, pijn rechtsboven in de buik, geelkleuring of

toegenomen geelkleuring van uw huid of ogen en donkergekleurde urine (verschijnselen van leverproblemen),

- als u ervaart dat u moeite heeft met nadenken, het onthouden van informatie of het oplossen van problemen, dat u minder alert bent of een verminderd bewustzijn heeft, of dat u zich erg slaperig voelt en u weinig energie heeft (tekenen van een hoog niveau van ammoniak in uw bloed, wat mogelijk geassocieerd is met leverproblemen of nierproblemen en kan leiden tot een verandering in uw hersenfunctie),
- als u bloed braakt en/of een zwarte ontlasting heeft,
- als u vaak buikpijn ervaart, voornamelijk na het eten of na het innemen van Deferasirox Accord,
- als u vaak last heeft van brandend maagzuur,
- als u gedeeltelijk verlies van gezichtsvermogen ervaart,
- als u last heeft van ernstige pijn in de bovenbuik (pancreatitis).

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig worden.

Deze bijwerkingen treden soms op (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers).

- Als u wazig of troebel ziet,
- Als u minder gaat horen,

neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts.

Overige bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Afwijkende uitslagen bij nierfunctietesten.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Klachten van het maag-darmstelsel, zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, opgeblazen gevoel, verstopping, verstoorde spijsvertering (indigestie)
- Huiduitslag
- Hoofdpijn
- Afwijkende uitslagen bij leverfunctietesten
- Jeuk
- Afwijkende uitslagen bij urinetest (eiwit in de urine)

Als een of meerdere van deze bijwerkingen bij u optreden, neem dan contact op met uw arts.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Duizeligheid
- Koorts
- Keelpijn
- Zwelling van armen of benen
- Kleurverandering van de huid
- Angst
- Slaapstoornissen
- Moehaid

Als een of meerdere van deze bijwerkingen bij u optreden, neem dan contact op met uw arts.

Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Een verlaging in het aantal cellen dat betrokken is bij de bloedstolling (trombocytopenie), in het aantal rode bloedcellen (verergering anemie), in het aantal witte bloedcellen (neutropenie) of in het aantal van alle soorten bloedcellen (pancytopenie)
- Haaruitval
- Nierstenen
- Kleine hoeveelheid urine
- Scheurtje in de maagwand of darmwand. Dit kan pijnlijk zijn en misselijkheid veroorzaken.
- Ernstige pijn in de bovenbuik (pancreatitis)
- Abnormaal zuurgehalte in het bloed

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Gebruik geen verpakking die beschadigd is of waarmee geknoeid lijkt te zijn.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is deferasirox.

Elke filmomhulde tablet bevat 90 mg deferasirox.

Elke filmomhulde tablet bevat 180 mg deferasirox.

Elke filmomhulde tablet bevat 360 mg deferasirox.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern: microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose, laag-gesubstitueerd hydroxypropylcellulose, povidon, poloxameer, lactosemonohydraat, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, natriumstearylfumaraat, gehydrogeneerde ricinusolie (zie rubriek 2).

Tabletomhulling: hypromellose (E464), propyleenglycol (E1520), talk (E553b), geel ijzeroxide (E172), titaandioxide (E171).

Hoe ziet Deferasirox Accord eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Deferasirox Accord 90 mg tabletten zijn gele, filmomhulde, ovale, dubbelbolle tabletten met schuine randen en de opdruk 'D' op de ene zijde en '90' op de andere zijde.

Deferasirox Accord 180 mg tabletten zijn gele, filmomhulde, ovale, dubbelbolle tabletten met schuine randen en de opdruk 'D' op de ene zijde en '180' op de andere zijde.

Deferasirox Accord 360 mg tabletten zijn gele, filmomhulde, ovale, dubbelbolle tabletten met schuine randen en de opdruk 'D' op de ene zijde en '360' op de andere zijde.

Deferasirox Accord 90 mg filmomhulde tabletten en Deferasirox Accord 180 mg filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in blisterverpakkingen van PVC/PE/PVdC-aluminium, in eenheidsdosisverpakkingen met 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 of 90 x 1 filmomhulde tablet.

Deferasirox Accord 360 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van PVC/PE/PVdC-aluminium, in eenheidsdosisverpakkingen met 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1 of 300 x 1 filmomhulde tablet.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanje

Fabrikant

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomierska 50,
96-200, Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040 Barcelona, Spanje

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJ}>

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.