

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Deferasirox Mylan 90 mg filmovertrukne tabletter
Deferasirox Mylan 180 mg filmovertrukne tabletter
Deferasirox Mylan 360 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Deferasirox Mylan 90 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 90 mg deferasirox.

Deferasirox Mylan 180 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 180 mg deferasirox.

Deferasirox Mylan 360 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 360 mg deferasirox.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket (tablet)

Deferasirox Mylan 90 mg filmovertrukne tabletter

En blå, filmovertrukket, modificeret kapselformet, bikonveks tablet præget med "M" på den ene side af tabletten og "DF" på den anden side.

Omtrentlige tabletdimensioner 10,00 mm × 4,5 mm.

Deferasirox Mylan 180 mg filmovertrukne tabletter

En blå, filmovertrukket, modificeret kapselformet, bikonveks tablet præget med "M" på den ene side af tabletten og "DF 1" på den anden side.

Omtrentlige tabletdimensioner 12,8 mm × 6,00 mm.

Deferasirox Mylan 360 mg filmovertrukne tabletter

En blå, filmovertrukket, modificeret kapselformet, bikonveks tablet præget med "M" på den ene side af tabletten og "DF 2" på den anden side.

Omtrentlige tabletdimensioner 17 mm × 6,7 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

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

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

4.2 Dosering og administration

Alle referencer til den dispergible tablet-formulering i produktresuméet refererer til andre markedsføringsindehaveres lægemidler med det aktive stof deferasirox i en dispergibel tablet-formulering.

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

Dosering

Transfusionsbetinget jernophobning

Det anbefales, at behandlingen påbegyndes efter transfusion af omkring 20 enheder (cirka 100 ml/kg) pakkede røde blodceller (PRBC), eller når klinisk monitorering afdækker tegn på, at kronisk jernophobning er til stede (fx serumferritin > 1.000 mikrog/l). Doser (i mg/kg) skal beregnes og afrundes til nærmeste hele tabletstørrelse.

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

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

I EU fås lægemidler, der indeholder deferasirox som filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter. Disse markedsføres under forskellige handelsnavne som generiske alternativer til deferasirox. På grund af forskellige farmakokinetiske profiler er en 30 % lavere dosis af deferasirox filmovertrukne tabletter nødvendig sammenlignet med den anbefalede dosis for deferasirox dispergible tabletter (se pkt. 5.1).

Tabel 1 Anbefalet dosis til jernophobning grundet transfusioner

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

Startdosis

Anbefalet startdosis for Deferasirox Mylan filmovertrukne tabletter er 14 mg/kg kropsvægt.

En startdosis på 21 mg/kg kan tages i betragtning for patienter, der har brug for reduktion af forhøjede jern-niveauer, og som også modtager mere end 14 ml/kg/måned pakkede røde blodceller (omkring > 4 enheder/måned for en voksen).

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

For patienter, der allerede er i tilfredsstillende behandling med deferoxamin, kan en startdosis for Deferasirox Mylan filmovertrukne tabletter, der numerisk er en tredjedel af deferoxamindosis, overvejes. Eksempelvis kan en patient, der modtager 40 mg/kg/dag af deferoxamin fem dage om ugen (eller tilsvarende), overføres til en daglig startdosis på 14 mg/kg/dag af Deferasirox Mylan filmovertrukne tabletter. Når dette resulterer i en daglig dosis, der er mindre end 14 mg/kg kropsvægt, skal patientens respons monitoreres. Hvis der ikke opnås tilstrækkelig virkning, bør en dosisøgning overvejes (se pkt. 5.1).

Dosisjustering

Det anbefales, at serumferritin monitoreres hver måned, og at dosis af Deferasirox justeres, hvis nødvendigt, hver 3. til 6. måned, ud fra udviklingen i serumferritin. Dosisjusteringer kan gøres i trin af 3,5 til 7 mg/kg, og skal skræddersys til den enkelte patients respons og terapeutiske mål (vedligeholdelse eller reduktion af jernophobning). Hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret ved doser på 21 mg/kg (fx serumferritinniveauer vedvarende over 2.500 mikrog/l uden at vise en aftagende udvikling over tid), kan doser op til 28 mg/kg overvejes. Der er på nuværende tidspunkt begrænsede langtidseffekt- og sikkerhedsdata fra udførte kliniske forsøg for deferasirox dispergible tabletter anvendt ved doser over 30 mg/kg (264 patienter fulgt i gennemsnitlig 1 år efter dosisoptrapning). Hvis der kun er opnået meget dårlig kontrol med hæmosiderosen ved doser på op til 21 mg/kg (filmovertrukket tablet er dosisækvivalent med 30 mg/kg dispergible tabletter), er det ikke sikkert, at tilfredsstillende kontrol kan opnås med en yderligere øgning af dosis (til et maksimum på 28 mg/kg), og alternative behandlingsmuligheder kan overvejes. Hvis der ikke opnås tilfredsstillende kontrol ved doser over 21 mg/kg, bør behandlingen ikke opretholdes, og når det er muligt, bør alternative behandlingsmuligheder overvejes. Doser over 28 mg/kg anbefales ikke, da der kun er begrænset erfaring med doser over dette niveau (se pkt. 5.1).

Hos patienter behandlet med doser over 21 mg/kg bør dosisreduktion i trin på 3,5 til 7 mg/kg overvejes, når der er opnået kontrol (fx serumferritinniveauer permanent ≤ 2.500 mikrog/l og med en faldende tendens over tid). Hos patienter, hvis serumferritinniveauer har nået målet (som regel mellem 500 og 1.000 mikrog/l), bør det overvejes at foretage dosisreduktion i trin på 3,5 til 7 mg/kg for at vedligeholde serumferritinniveauer inden for det terapeutiske interval, og for at minimere risikoen for overkelering. Afbrydelse af behandlingen bør overvejes, hvis serumferritin falder konsekvent under 500 mikrog/l (se pkt. 4.4).

Ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer

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

I EU fås lægemidler, der indeholder deferasirox som filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter. Disse markedsføres under forskellige handelsnavne som generiske alternativer til deferasirox. På grund af forskellige farmakokinetiske profiler er en 30 % lavere dosis af deferasirox filmovertrukne tabletter nødvendig sammenlignet med den anbefalede dosis for deferasirox dispergible tabletter (se pkt. 5.1).

Tabel 2 Anbefalet dosis til ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer

	Filmovertrukne tabletter	Jernkoncentration i lever (LIC)*	Serumferritin
Startdosis	7 mg/kg/dag	≥ 5 mg Fe/g tørvægt	eller > 800 mikrog/l
Monitorering			Månedligt
Korrektionstrin (hver 3. – 6. måned)	Øget dosis 3,5 – 7 mg/kg/dag	≥ 7 mg Fe/g tørvægt	eller > 2.000 mikrog/l
	Nedsat dosis 3,5 – 7 mg/kg/dag	< 7 mg Fe/g tørvægt	eller ≤ 2.000 mikrog/l
Maksimal dosis	14 mg/kg/dag Til voksne patienter		
	7 mg/kg/dag Til pædiatriske patienter		
	7 mg/kg/dag Til både voksne og pædiatriske patienter	Ikke vurderet	og ≤ 2.000 mikrog/l

Afbrydelse	< 3 mg Fe/g tørvægt eller < 300 mikrog/l
Genbehandling	Anbefales ikke

* LIC er den foretrukne metode til bestemmelse af jernophobning.

Startdosis

Den anbefalede daglige initialdosis af Deferasirox Mylan filmovertrukne tabletter hos patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer er 7 mg/kg kropsvægt.

Dosisjustering

Det anbefales, at serumferritin monitoreres hver måned for at kunne vurdere patientens respons på behandlingen, og for at minimere risikoen for overkelering (se pkt. 4.4). Hver 3. til 6. måned bør det overvejes at øge dosis med 3,5 – 7 mg/kg, hvis patientens LIC er ≥ 7 mg Fe/g tørvægt, eller hvis serumferritin konsekvent er > 2.000 mikrog/l og ikke viser en nedadgående tendens, og hvis lægemidlet er veltolereret. Doser over 14 mg/kg anbefales ikke, da der ikke er nogen erfaring med doser over dette niveau hos patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer.

Dosis må ikke overstige 7 mg/kg hos både pædiatriske og voksne patienter, hvor LIC ikke blev bestemt, og serumferritin er ≤ 2.000 mikrog/l.

Hos patienter, hvor dosis er øget til > 7 mg/kg, anbefales det at reducere dosis til 7 mg/kg eller derunder, når LIC er < 7 mg Fe/g tørvægt eller serumferritin er ≤ 2.000 mikrog/l.

Behandlingsophør

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

Specielle populationer

Ældre patienter (≥ 65 år)

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

Pædiatrisk population

Transfusionsbetinget jernophobning:

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

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

Ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer:

Hos pædiatriske patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer bør dosis ikke overstige 7 mg/kg. Det er vigtigt at udføre en omhyggelig monitorering af LIC og serumferritin hos disse patienter for at undgå overkelering (se pkt. 4.4). I tillæg til månedlige serumferritin-målinger skal LIC monitoreres hver 3. måned, når serumferritin er ≤ 800 mikrog/l.

Børn fra fødsel til 23 måneder:

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

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Patienter med nedsat leverfunktion

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

Administration

Til oral anvendelse.

Filmovertrukne tabletter bør sluges hele med lidt vand. For patienter, som ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan filmovertrukne tabletter knuses og indtages ved at drysse hele dosen ud over blødt mad som fx yoghurt eller æblemos. Dosen bør indtages med det samme og fuldstændigt og bør ikke gemmes til senere brug.

De filmovertrukne tabletter skal tages én gang dagligt, helst på samme tidspunkt hver dag, og kan indtages på tom mave eller sammen med et let måltid (se pkt. 4.5 og 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Kombination med andre jernkelator-behandlinger, da sikkerheden af sådanne kombinationer ikke er klarlagt (se pkt. 4.5).

Patienter med estimeret kreatinin-clearance < 60 ml/min.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nyrefunktion

Deferasirox er kun blevet undersøgt hos patienter med baseline serum-kreatinin inden for det aldersbestemte normalområde.

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

Årsagerne til stigningerne i serum-kreatinin er ikke blevet klarlagt. Speciel opmærksomhed bør derfor rettes mod monitorering af serum-kreatinin hos patienter, der samtidig får lægemidler, der undertrykker nyrefunktionen, og hos patienter, der får høje doser af deferasirox og/eller lav hyppighed af transfusioner (< 7 ml/kg/måned pakkede røde blodceller eller < 2 enheder/måned for en voksen). Selvom der ikke blev observeret en stigning af bivirkninger i nyrene efter dosisoptræning af deferasirox dispergible tabletter til doser over 30 mg/kg i kliniske studier, kan det ikke udelukkes, at der er en øget risiko for bivirkninger i nyrene ved filmovertrukne tabletter i doser over 21 mg/kg.

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

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

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

Tabel 3 Dosisjustering og afbrydelse af behandling ved monitorering af nyrefunktionen

	Serum-kreatinin		Kreatinin-clearance
Inden behandlingsstart	To gange (2×)	og	En gang (1×)
Kontraindiceret			< 60 ml/min
Monitorering			
– Første måned efter behandlingsstart eller dosisjustering (inklusive skift til anden formulering)	Ugentligt	og	Ugentligt
– Herefter	Månedligt	og	Månedligt
Reduktion af daglig dosis med 7 mg/kg/dag (filmovertrukket tablet), <i>hvis følgende renale parametre er set ved to på hinanden følgende kontrolbesøg og ikke kan forklares af andre årsager</i>			
Voksne patienter	> 33 % over gennemsnittet fra før behandling	og	Faldende < LLN* (< 90 ml/min)
Pædiatriske patienter	Aldersrelateret ULN**	og/eller	Faldende < LLN* (< 90 ml/min)
Efter dosisreduktion, behandlingsafbrydelse, hvis			
Voksne og børn	Forbliver > 33 % over gennemsnittet fra før behandling	og/eller	Faldende < LLN* (< 90 ml/min)

* LLN: nedre grænse af normalområdet

** ULN: øvre grænse af normalområdet

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

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

- Proteinuri (test bør foretages inden behandlingsstart, og efterfølgende månedligt)
- Glukosuri hos ikke-diabetiske patienter og lave serumkoncentrationer af kalcium, fosfat, magnesium eller urat, fosfaturi, aminoaciduri (monitoreres efter behov).

Renal tubulopati har hovedsagelig været rapporteret hos børn og unge med beta-talassæmi behandlet med Deferasirox Mylan.

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

- Serum-kreatinin forbliver signifikant forhøjet
- Vedvarende uregelmæssigheder i en anden markør af den renale funktion (fx proteinuri, Fanconis syndrom).

Leverfunktion

Hos patienter i behandling med deferasirox, har der været observeret stigninger i leverfunktionstest. Efter markedsføring er leversvigt, som nogle gange var fatalt, blevet rapporteret med deferasirox. Svære tilfælde forbundet med ændringer i bevidstheden i sammenhæng med hyperammoniæmisk encefalopati kan forekomme hos patienter behandlet med deferasirox, særligt hos børn. Det anbefales at hyperammoniæmisk encefalopati overvejes og ammoniakniveauet måles hos patienter, som udvikler uforklarlige ændringer i mental status under behandling med Deferasirox Mylan. Det skal sikres, at passende hydrering opretholdes hos patienter, som oplever volumen-reducerende tilstande (fx. diarré og opkastning), særligt hos børn med akut sygdom. De fleste rapporter om leversvigt involverede patienter med signifikante komorbiditeter inklusive allerede eksisterende kroniske leversygdomme (inklusive cirrhose og hepatitis C) og multiorgansvigt. Deferasirox' rolle som bidragende eller forværende faktor kan dog ikke udelukkes (se pkt. 4.8).

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

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

Tabel 4 Opsummering af anbefalinger for sikkerhedsmonitorering

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

Hos patienter med lav forventet levealder (fx højrisiko myelodysplastiske syndromer), specielt når comorbiditeter kan øge risikoen for bivirkninger, kan fordelene ved Deferasirox Mylan være begrænset og inferior i forhold til risikoen. Som konsekvens af dette kan det ikke anbefales at behandle disse patienter med Deferasirox Mylan.

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

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

Gastrointestinale lidelser

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

Hudreaktioner

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

Overfølsomhedsreaktioner

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

Syn og hørelse

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

Hæmatologiske forstyrrelser

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

Andre overvejelser

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

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

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

Kardiel dysfunktion er en kendt komplikation ved alvorlig jernophobning. Hjerterfunktionen bør monitoreres hos patienter, der har alvorlig jernophobning, og som er under længerevarende behandling med Deferasirox Mylan.

Natriumindhold

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Interaktion med mad

C_{max} for deferasirox filmovertrukne tabletter blev øget (med 29 %), når de blev indtaget samtidigt med mad med et højt fedtindhold. Deferasirox Mylan filmovertrukne tabletter kan tages på tom mave eller med et let måltid og helst på samme tidspunkt hver dag (se punkterne 4.2 og 5.2).

Lægemidler, der kan øge den systemiske eksponering af Deferasirox Mylan

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

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

Interaktion med midazolam og andre lægemidler metaboliseret af CYP3A4

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

Interaktion med repaglinid og andre lægemidler metaboliseret af CYP2C8

I et studie med raske frivillige blev det påvist, at administration af deferasirox, som moderat CYP2C8-hæmmer (30 mg/kg daglig, dispergibel tablet-formulering) samtidig med repaglinid, et CYP2C8-substrat givet som enkelt dosis på 0,5 mg, øgede AUC og C_{max} for repaglinid med henholdsvis ca. 2,3-gange (90 % CI [2,03–2,63]) og 1,6-gange (90 % CI [1,42–1,84]). Da interaktionen ikke er blevet påvist med doser højere end 0,5 mg for repaglinid, bør samtidig brug af deferasirox og repaglinid undgås. Hvis kombinationen er nødvendig, bør der udføres nøje klinisk overvågning samt monitorering af blodglukose (se pkt. 4.4). Der kan ikke udelukkes interaktion mellem deferasirox og andre CYP2C8-substrater som paclitaxel.

Interaktion med theofyllin og andre lægemidler metaboliseret af CYP1A2

I et studie med raske frivillige blev det påvist, at samtidig administration af deferasirox som CYP1A2-hæmmer (gentagen dosis på 30 mg/kg daglig, dispergibel tablet-formulering) og CYP1A2-substratet theofyllin (enkelt dosis på 120 mg) øgede theofyllins-AUC med 84 % (90 % CI: 73 % til 95 %). Efter enkelt dosis-behandling var C_{max} ikke påvirket, men en øget theofyllin- C_{max} kan forventes ved kronisk dosering. Derfor anbefales det ikke at bruge deferasirox samtidigt med theofyllin. Hvis deferasirox og theofyllin anvendes samtidig, bør theofyllin-koncentrationen

monitoreres, og reduktion af theofyllindosis bør overvejes. Interaktion mellem deferasirox og andre CYP1A2-substrater kan ikke udelukkes. For substanser, som primært metaboliseres af CYP1A2, og som har et snævert terapeutisk indeks (fx clozapin, tizanidin), gælder de samme anbefalinger som for theofyllin.

Anden information

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

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

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

Amning

I dyrestudier blev det konstateret, at deferasirox hurtigt og i udstrakt grad blev udskilt i mælken. Der blev ikke set nogen effekt på afkommet. Det vides ikke, om deferasirox udskilles i human mælk. Amning frarådes under behandling med Deferasirox Mylan.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

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

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

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

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger er opstillet herunder ud fra følgende konventioner: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 5

Blod og lymfesystem	
Ikke kendt:	Pancytopeni ¹ , trombocytopeni ¹ , forværret anæmi ¹ , neutropeni ¹
Immunsystemet	
Ikke kendt:	Allergiske reaktioner (inklusive anafylaktiske reaktioner og angioødem) ¹
Metabolisme og ernæring	
Ikke kendt:	Metabolisk acidose ¹
Psykiske forstyrrelser	
Ikke almindelig:	Angst, søvnforstyrrelser
Nervesystemet	
Almindelig:	Hovedpine
Ikke almindelig:	Svimmelhed
Øjne	
Ikke almindelig:	Katarakt, makulopati
Sjælden:	Optisk neuritis

Øre og labyrint

Ikke almindelig: Døvhed

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Smerter i strubehoved

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Diarré, forstoppelse, opkastning, kvalme, abdominalsmerter, abdominal udspiling af maven, dyspepsi

Ikke almindelig: Gastrointestinal blødning, gastrisk ulcus (inklusive multiple ulcera), ulcus duodeni, gastritis

Sjældent: Øsofagitis

Ikke kendt: Gastrointestinal perforation¹, akut pankreatitis¹

Lever og galdeveje

Almindelig: Forhøjede aminotransferaser

Ikke almindelig: Hepatitis, cholelithiasis

Ikke kendt: Leversvigt^{1,2}

Hud og subkutane væv

Almindelig: Udslæt, kløe

Ikke almindelig: Pigmentforstyrrelser

Sjældent: Lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Ikke kendt: Stevens-Johnson syndrom¹, hypersensitiv vaskulitis¹, urticaria¹, erythema multiforme¹, alopeci¹, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)¹

Nyrer og urinveje

Meget almindelig: Forhøjet blod-kreatinin

Almindelig: Proteinuri

Ikke almindelig: Renale tubulære forstyrrelser² (erhvervet Fanconis syndrom), glukosuri

Ikke kendt: Akut nyresvigt^{1,2}, tubulo-interstitial nefritis¹, nefrolitiasis¹, renal tubulær nekrose¹

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke almindelig: Feber, ødem, træthed

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

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

Kreatininclearance ved transfusionsbetinget jernophobning

I en retrospektiv meta-analyse af 2.102 voksne og pædiatriske beta-talassæmi-patienter med transfusionsbetinget jernophobning, der blev behandlet med deferasirox dispergible tabletter i to randomiserede og fire åbne studier af op til fem års varighed, blev der i løbet af det første behandlingsår observeret et gennemsnitligt fald i kreatinin-clearance på 13,2 % hos voksne patienter

((95 % CI: -14,4 % til -12,1 %; n = 935) og 9,9 % (95 % CI: -11,1 % til -8,6 %; n = 1.142) hos pædiatriske patienter. Hos 250 patienter, der blev fulgt i op til fem år, blev der ikke observeret yderligere fald i det gennemsnitlige kreatininclearance-niveau.

Klinisk studie hos patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer

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

Pædiatrisk population

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

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

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

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Jernkelerende præparat, ATC-kode: V03AC03

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk virkning

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Kliniske studier omkring virkningen blev udført med deferasirox dispergible tabletter. Sammenlignet med deferasirox dispergible tablet-formuleringen er dosis for deferasirox filmovertrukne tabletter 30 % lavere end dosis for deferasirox dispergible tabletter, afrundet til nærmeste hele tablet (se pkt. 5.2).

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

Daglig behandling med den dispergible tablet-formulering for deferasirox med doser på 20 og 30 mg/kg i et år hos voksne og pædiatriske patienter med beta-talassæmi, som hyppigt modtog transfusioner, førte til reduktioner i indikatorer for totalt kropsjern; lever-jernkoncentrationen blev reduceret med henholdsvis omkring -0,4 og 8,9 mg Fe/g lever (biopsi-tørvægt) i gennemsnit, og serumferritin blev reduceret med henholdsvis omkring -36 og -926 mikrog/l i gennemsnit. Ved de samme doser var ratioen af jernudskillelse: jernindtag henholdsvis 1,02 (hvilket indikerer netto-jernbalance) og 1,67 (hvilket indikerer netto-jernudskillelse). Deferasirox forårsagede lignende respons hos patienter med jernophobning med andre anæmier. Daglige doser (dispergibel tablet-formulering) på 10 mg/kg i et år kunne opretholde leverjern og serumferritinniveauer og forårsage netto jernbalance hos patienter, der sjældent modtog transfusioner eller udskiftningstransfusioner. Serumferritin, der blev vurderet ved månedlig monitorering, afspejlede ændringer i lever-jernkoncentration. Dette tyder på, at tendenser i serumferritin kan anvendes til at monitorere respons på behandling. Begrænsede kliniske data (29 patienter med normal hjertefunktion ved baseline), der blev opnået med MR, indikerer, at behandling med deferasirox 10 – 30 mg/kg/dag (dispergibel tablet-formulering) i 1 år også kan reducere jernniveauer i hjertet (i gennemsnit, MR T2* øget fra 18,3 til 23,0 millisekunder).

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

Det fremgik af prækliniske og kliniske studier, at deferasirox dispergible tabletter kunne være lige så aktive som deferoxamin, når de blev administreret i en dosisratio på 2:1 (det vil sige en dosis deferasirox dispergible tabletter, der numerisk er halvdelen af deferoxamindosis). For deferasirox filmovertrukne tabletter kan en dosisratio på 3:1 overvejes (det vil sige en dosis af deferasirox filmovertrukne tabletter, der numerisk er en tredjedel af deferoxamindosis). Imidlertid blev denne dosisrekommendation ikke vurderet prospektivt i de kliniske studier.

I tillæg producerede deferasirox dispergible tabletter i dosis op til 20 og 30 mg/kg et fald i lever-jernkoncentration og serumferritin sammenligneligt med det opnåede hos patienter med beta-

talassæmi. Dette forekom hos patienter med lever-jernkoncentration ≥ 7 mg Fe/g biopsi-tørvægt med forskellige sjældne anæmier eller seglcellesygdom.

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

267 børn i alderen 2 til < 6 år (ved studieoptagelse) med transfusionsbetinget hæmosiderose fik deferasirox i et 5-års observationsstudie. Der var ingen klinisk relevante forskelle i sikkerhed og tolerance for deferasirox hos pædiatriske patienter i alderen 2 til < 6 år sammenlignet med den samlede population af voksne og ældre børn, inklusive stigning i serum-kreatinin på > 33 % og over den øvre normalgrænse ved ≥ 2 på hinanden følgende målinger (3,1 %) samt stigning i alanin-aminotransferase (ALAT) til mere end 5 gange den øvre normalgrænse (4,3 %). Der blev rapporteret enkeltstående tilfælde af stigning i ALAT og aspartat-aminotransferase hos henholdsvis 20,0 % og 8,3 % af de 145 patienter, som gennemførte studiet.

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

Der blev udført et åbent 1:1 randomiseret studie hos 224 pædiatriske patienter i alderen 2 til <18 år med transfusionsbetinget anæmi og jernophobning for at evaluere behandlingscompliance, effekt og sikkerhed af deferasirox granulat-formuleringen sammenlignet med dispergibel tablet-formuleringen. Størstedelen af patienterne (142, 63,4 %) i studiet havde beta-talassæmi major, 108 (48,2 %) patienter var naive over for jernkelationsterapi (IKT) (medianalder 2 år, 92,6 % i alderen 2 til <10 år) og 116 (51,8 %) var tidligere behandlet med IKT (medianalder 7,5 år, 71,6 % i alderen 2 til <10 år), hvoraf 68,1 % tidligere havde modtaget deferasirox. I den primære analyse udført i IKT-naive patienter efter 24 ugers behandling var compliance 84,26 % og 86,84 % i henholdsvis behandlingsarmen med deferasirox dispergible tabletter og behandlingsarmen med deferasirox granulat, med ingen statistisk signifikant forskel. Tilsvarende var der ingen statistisk signifikant forskel i gennemsnitlig ændring fra baseline i serumferitin (SF) værdier mellem de to behandlingsarme (-171,52 $\mu\text{g/l}$ [95 % CI: -517,40, 174,36] for dispergible tabletter [DT] and 4,84 $\mu\text{g/l}$ [95 % CI: -333,58, 343,27] for granulat-formuleringen, forskellen mellem gennemsnit [granulat – DT] 176,36 $\mu\text{g/l}$ [95 % CI: -129,00, 481,72], to-sidet p-værdi = 0,25). Studiet konkluderede at der ikke var forskel i behandlingscompliance og effekt mellem armene for deferasirox granulat og deferasirox dispergible tabletter ved forskellige tidspunkter (24 og 48 uger). Sikkerhedsprofilen var overordnet set sammenlignelig mellem granulat- og dispergible tabletter-formuleringerne.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Deferasirox filmovertrukne tabletter udviser højere biotilgængelighed sammenlignet med deferasirox dispergible tabletter. Efter justering af styrken var den filmovertrukne tablet-formulering (360 mg) ækvivalent med deferasirox dispergible tabletter (500 mg), hvad angik det gennemsnitlige areal under tidskurven for plasmakoncentrationen (AUC) under faste. C_{max} blev forøget med 30 % (90 % CI: 20,3 % – 40,0 %), men den kliniske dosis-respons-analyse viste intet tegn på klinisk relevant effekt af en sådan stigning.

Absorption

Deferasirox (dispergibel tablet-formulering) bliver absorberet efter oral administration med en mediantid til maksimum plasmakoncentration (t_{max}) på omkring 1,5 til 4 timer. Den absolutte biotilgængelighed (AUC) af deferasirox (dispergibel tablet-formulering) er omkring 70 % sammenlignet med en intravenøs dosis. Den absolutte biotilgængelighed af den filmovertrukne tablet-formulering er ikke fastlagt. Biotilgængeligheden af deferasirox filmovertrukne tabletter var 36 % højere end den for dispergible tabletter.

Et studie om madens effekt på indtagelse af filmovertrukne tabletter hos raske, fastende forsøgspersoner sammen med et måltid med enten et lavt fedtindhold (fedtindhold < 10 % af kalorieindtaget) eller sammen med et måltid med et højt fedtindhold (fedtindhold > 50 % af kalorieindtaget), viste et lille fald i AUC og C_{max} (henholdsvis 11 % og 16 %). Efter indtagelse af et måltid med højt fedtindhold steg AUC og C_{max} (henholdsvis 18 % og 29 %). Ændring af formuleringen og effekten af måltider med højt fedtindhold kan have en forstærkende effekt på stigningen i C_{max} , hvorfor det anbefales, at de filmovertrukne tabletter tages på tom mave eller med et let måltid.

Fordeling

Deferasirox er stærkt (99 %) proteinbundet til plasmaproteiner. Deferasirox er næsten udelukkende bundet til serum-albumin, og har et lavt fordelingsvolumen på omkring 14 liter i voksne.

Biotransformation

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

Deferasirox bliver primært glucoronideret af UGT1A1 og i mindre grad af UGT1A3. CYP450-katalyseret (oxidativ) metabolisme af deferasirox er tilsyneladende mindre i mennesker (8 %). *In vitro* blev der ikke observeret hæmning af deferasirox-metabolisme af hydroxyurea.

Elimination

Deferasirox og dets metabolitter bliver primært udskilt i fæces (84 % af dosis). Renal udskillelse af deferasirox og dets metabolitter er minimal (8 % af dosis). Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) varierede fra 8 til 16 timer. Transportproteinerne MRP2 og MXR (BCRP) er involveret i den biliære udskillelse af deferasirox.

Linearitet/non-linearitet

C_{max} og AUC_{0-24h} for deferasirox øgedes næsten lineært med dosis ved steady-state-tilstande. Ved gentagen dosering øgedes eksponeringen med en akkumulationsfaktor på 1,3 til 2,3.

Karakteristika hos patienter

Pædiatriske patienter

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

Køn

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

Ældre patienter

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

Nedsat nyre- eller leverfunktion

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

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkernen:

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Crospovidon (type A)
Polyvidon (K30)
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri
Poloxamerer (P188)

Overtræk:

Hypromellose
Indigotin (E132)
Titandioxid (E171)
Macrogol/PEG (6000)
Talcum

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klare, transparente PVC/PVDC/aluminium blisterpakninger, der indeholder 30 eller 90 filmovertrukne tabletter og blisterdoseringer med 30 × 1 tabletter.

Deferasirox Mylan 360 mg filmovertrukne tabletter er også tilgængelige i blisterpakninger med 300 tabletter.

Hvide HDPE tabletbeholdere med hvide gennemsigtige skruelåg af polypropylen (PP) med aluminiumsforsøgling indeholdende 90 eller 300 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel, samt affald heraf, skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Deferasirox Mylan 90 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/19/1386/001
EU/1/19/1386/002
EU/1/19/1386/003
EU/1/19/1386/004
EU/1/19/1386/005

Deferasirox Mylan 180 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/19/1386/006

EU/1/19/1386/007

EU/1/19/1386/008

EU/1/19/1386/009

EU/1/19/1386/010

Deferasirox Mylan 360 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/19/1386/011

EU/1/19/1386/012

EU/1/19/1386/013

EU/1/19/1386/014

EU/1/19/1386/015

EU/1/19/1386/016

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. september 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

McDermott Laboratories t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
IRLAND

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
2900 Komarom
UNGARN

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352
TYSKLAND

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden lancering af Deferasirox Mylan i hvert medlemsland komme til enighed med nationale myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, inklusive kommunikationsmedia, distributionsmetode og et hvert andet aspekt af programmet.

Uddannelsesprogrammet har til hensigt at informere sundhedspersonale og patienter for at minimere risici for:

- Ikke-compliance med dosering og biologisk monitorering
- Medicineringsfejl på grund af skift mellem formuleringer, som er tilgængelige på markedet fra forskellige indehavere af markedsføringstilladelser (dispergible tabletter og filmovertrukne tabletter/granulat)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at ved lancering i hvert medlemsland, hvor Deferasirox Mylan er markedsført, vil alt sundhedspersonale og patienter, som forventes at udskrive, udlevere og anvende Deferasirox Mylan få udleveret følgende uddannelsespakke

- Uddannelsesmateriale til læger
- Informationspakke til patienten

Yderligere skal der periodisk efter lancering udleveres uddannelsesmateriale, specielt efter betydelige sikkerhedsrelaterede ændringer til produktinformationen, som retfærdiggør en opdatering af materialet.

Undervisningsmaterialet til lægen skal indeholde:

- Produktresumé
- Vejledning til sundhedspersoner

Vejledningen til sundhedspersoner skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Beskrivelse af tilgængelige markedsførte formuleringer af deferasirox (fx dispergible tabletter, filmovertrukne tabletter og granulat)
 - Forskellige doseringsregime
 - Forskellige betingelser til administration
 - Tabel med dosiskonvertering, når der skiftes fra en formulering til en anden
- De anbefalede doser og retningslinjer for opstart af behandling
- Nødvendigheden af at monitorere serum-ferritin månedligt
- At deferasirox forårsager stigninger i serum-kreatinin hos visse patienter
 - Nødvendigheden af at monitorere serum-kreatinin
 - To gange før påbegyndelse af behandling
 - Hver uge den første måned ved påbegyndelse af behandling eller efter ændring af behandling
 - Månedligt derefter
 - Nødvendigheden af at reducere dosis med 10 mg/kg hvis serum-kreatinin stiger:
 - Voksne: > 33 % over baseline og kreatinin-clearance < LLN (90 ml/min)
 - Børn: enten > ULN eller kreatinin-clearance falder til < LLN ved to på hinanden følgende besøg
 - Nødvendigheden af at afbryde behandlingen efter en dosisreduktion hvis serum-kreatinin stiger:
 - Voksne og børn: holder sig > 33 % over baseline eller kreatinin-clearance < LLN (90 ml/min)
 - Nødvendigheden af at overveje nyrebiopsi:
 - Når serum-kreatinin er forhøjet og hvis der er set andre abnormaliteter (såsom proteinuri, tegn på Fanconis syndrom)
- Vigtigheden af at måle kreatinin-clearance

- Kort oversigt over metoder til måling af kreatinin-clearance
- At stigninger i transaminaser kan forekomme hos patienter, der er blevet behandlet med Deferasirox Mylan
 - Nødvendigheden af at foretage leverfunktionstests før udskrivning, og derefter med månedlige intervaller eller hyppigere hvis klinisk indiceret
 - Ikke at udskrive Deferasirox Mylan til patienter med allerede eksisterende alvorlig leversygdom
 - Nødvendigheden af at afbryde behandlingen, hvis der ses vedvarende og progressiv stigning i leverenzym.
- Nødvendigheden af årligt at teste hørelsen og synet
- Nødvendigheden af et vejledende skema der fremhæver målinger før behandling af serum-kreatinin, kreatinin-clearance, proteinuri, leverenzym, ferritin, som fx:

Før påbegyndelse af behandling	
Serum-kreatinin ved Dag X	Værdi 1
Serum-kreatinin ved Dag Y	Værdi 2

X og Y er dagene (skal fastsættes), hvor målingerne før behandling skal udføres.

- En advarsel om risikoen for overkelering og nødvendigheden af en hyppig monitorering af serum-ferritinniveauer og nyre- og leverfunktion.
- Retningslinjerne for dosisjustering og seponering, når målet for serum-ferritin +/- jernkoncentrationen i leveren er nået.
- Anbefalinger til behandlingen af ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer (NTDT)
 - Information om, at der kun anbefales ét behandlingsforløb hos patienter med ikke- transfusionsafhængige talassæmi-syndromer
 - En advarsel om nødvendigheden af en hyppigere monitorering af jernkoncentrationen i leveren og serum ferritin hos den pædiatriske population
 - En advarsel om manglende viden omkring sikkerhedsproblemerne ved langtidsbehandling hos den pædiatriske population på nuværende tidspunkt.

Informationspakken til patienten skal indeholde:

- Indlægssedlen
- Patientvejledning

Vejledning til patienten skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Information om nødvendigheden af regelmæssig monitorering af serum-kreatinin, kreatinin-clearance, proteinuri, leverenzym, ferritin, og hvornår denne skal udføres
- Information om, at man vil overveje at udføre nyrebiopsi, hvis der opstår signifikante nyreabnormaliteter
- Tilgængeligheden af flere orale formuleringer (fx dispergible tabletter, filmovertrukne tabletter og granulat) og de væsentligste forskelligheder på disse formuleringer (fx dosis anbefalinger, forskellige krav til indtagelse, særlig i forbindelse med mad)

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE EMBALLAGE (BLISTER OG TABLETBEHOLDER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Deferasirox Mylan 90 mg filmovertrukne tabletter
deferasirox

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 90 mg deferasirox.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket (tablet)

[Blister]

30 filmovertrukne tabletter

90 filmovertrukne tabletter

[Blisterdoseringer]

30 × 1 filmovertrukne tabletter

[Tabletbeholder]:

90 filmovertrukne tabletter

300 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1386/001
EU/1/19/1386/002
EU/1/19/1386/003
EU/1/19/1386/004
EU/1/19/1386/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Deferasirox Mylan 90 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE EMBALLAGE (BLISTER OG TABLETBEHOLDER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Deferasirox Mylan 180 mg filmovertrukne tabletter
deferasirox

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 180 mg deferasirox.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket (tablet)

[Blister]

30 filmovertrukne tabletter

90 filmovertrukne tabletter

[Blisterdoseringer]

30 × 1 filmovertrukne tabletter

[Tabletbeholder]

90 filmovertrukne tabletter

300 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1386/006
EU/1/19/1386/007
EU/1/19/1386/008
EU/1/19/1386/009
EU/1/19/1386/010

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Deferasirox Mylan 180 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE EMBALLAGE (BLISTER OG TABLETBEHOLDER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Deferasirox Mylan 360 mg filmovertrukne tabletter
deferasirox

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 360 mg deferasirox.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket (tablet)

[Blister]

30 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
300 filmovertrukne tabletter

[Blisterdoseringer]

30 × 1 filmovertrukne tabletter

[Tabletbeholder]

90 filmovertrukne tabletter
300 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1386/011
EU/1/19/1386/012
EU/1/19/1386/013
EU/1/19/1386/014
EU/1/19/1386/015
EU/1/19/1386/016

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Deferasirox Mylan 360 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL TABLETBEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Deferasirox Mylan 90 mg filmovertrukne tabletter
deferasirox

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 90 mg deferasirox.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket (tablet)

90 filmovertrukne tabletter
300 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1386/004
EU/1/19/1386/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL TABLETBEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Deferasirox Mylan 180 mg filmovertrukne tabletter
deferasirox

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 180 mg deferasirox.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket (tablet)

90 filmovertrukne tabletter
300 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1386/009
EU/1/19/1386/010

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL TABLETBEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Deferasirox Mylan 360 mg filmovertrukne tabletter
deferasirox

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 360 mg deferasirox.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket (tablet)

90 filmovertrukne tabletter
300 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1386/015
EU/1/19/1386/016

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Deferasirox Mylan 90 mg filmovertrukne tabletter
deferasirox

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Deferasirox Mylan 180 mg filmovertrukne tabletter
deferasirox

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Deferasirox Mylan 360 mg filmovertrukne tabletter
deferasirox

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Deferasirox Mylan 90 mg filmovertrukne tabletter
Deferasirox Mylan 180 mg filmovertrukne tabletter
Deferasirox Mylan 360 mg filmovertrukne tabletter
deferasirox

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt eller til dit barn. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Deferasirox Mylan
3. Sådan skal du tage Deferasirox Mylan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse Hvad Deferasirox Mylan er

Deferasirox Mylan indeholder et aktivt stof, der kaldes deferasirox. Det er en jernkelator. En jernkelator er et lægemiddel, som anvendes for at fjerne overskud af jern fra kroppen (også kaldet jernophobning). Det binder og fjerner det overskydende jern, som derefter udskilles med afføringen.

Hvad Deferasirox Mylan anvendes til

Gentagne blodtransfusioner kan være nødvendige hos patienter med forskellige slags anæmier (blodmangel) (fx talassæmi, seglcelleanæmi eller myelodysplastiske syndromer (MDS)). Imidlertid kan gentagne blodtransfusioner forårsage ophobning af overskydende jern. Dette skyldes, at blod indeholder jern, og at din krop ikke har en naturlig metode til at fjerne det overskydende jern, du får med blodtransfusionerne. Patienter med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer kan på sigt også udvikle jernophobning. Det skyldes hovedsageligt øget optagelse af jern fra kosten forårsaget af et lavt antal blodceller. På længere sigt kan det overskydende jern ødelægge vigtige organer såsom leveren og hjertet. Lægemidler kaldet *jernkelatorer* anvendes til at fjerne det overskydende jern. De nedsætter dermed risikoen for, at det overskydende jern forårsager organskader.

Deferasirox Mylan anvendes til at behandle kronisk jernophobning hos patienter i alderen 6 år og derover med beta-talassæmi major forårsaget af hyppige blodtransfusioner.

Deferasirox Mylan anvendes også til behandling af kronisk jernophobning, når deferoxamin ikke kan benyttes eller ikke har tilstrækkelig virkning til patienter med beta-talassæmi major med jernophobning forårsaget af sjældne blodtransfusioner, til patienter med andre typer af anæmier og til børn i alderen 2 til 5 år.

Deferasirox Mylan anvendes også til ikke-transfusionsafhængige patienter i alderen 10 år eller derover, der har fået jernophobning i forbindelse med deres talassæmi-syndromer, når deferoxamin-behandling er kontraindiceret eller utilstrækkelig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Deferasirox Mylan

Tag ikke Deferasirox Mylan

- hvis du er allergisk over for deferasirox eller et af de øvrige indholdsstoffer i Deferasirox Mylan (angivet i punkt 6). Hvis dette gælder for dig, **skal du fortælle det til lægen, inden du tager Deferasirox Mylan**. Hvis du har mistanke om, at du kan være allergisk, skal du spørge lægen til råds.
- hvis du har en moderat eller alvorlig nyresygdom.
- hvis du for tiden indtager anden jernkelatormedicin.

Deferasirox Mylan anbefales ikke

- hvis du er på et fremskredent stadie af myelodysplastisk syndrom (MDS; nedsat produktion af blodceller i knoglemarven) eller har fremskreden kræft.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Deferasirox Mylan:

- hvis du har nyre- eller leverproblemer.
- hvis du har hjerteproblemer, der er forårsaget af jernophobning.
- hvis du opdager en markant nedsættelse af din urinvæske (tegn på nyreproblem).
- hvis du udvikler alvorlige udslæt, vejrtrækningsbesvær og svimmelhed eller oplever hævelse hovedsageligt i ansigtet og på halsen (tegn på alvorlig allergisk reaktion, se også punkt 4 "Bivirkninger").
- hvis du oplever en kombination af ethvert af de følgende symptomer: udslæt, rød hud, blærer på læberne, øjne eller mund, hudafskalninger, høj feber, influenzalignende symptomer, forstørrede lymfekirtler (tegn på alvorlig hudreaktion, se også pkt. 4 "Bivirkninger").
- hvis du oplever en kombination af døsighed, smerter i den øvre højre del af maven, gulfarvning af din hud eller øjne og mørk urin (tegn på leverproblemer).
- hvis du oplever problemer med at tænke klart, huske information eller løse opgaver, er mindre opmærksom eller bevidst eller er meget træt og har lavt energiniveau (tegn på et højt niveau af ammoniak i dit blod, hvilket kan være forbundet med nyre- eller leversygdomme, se også afsnit 4 "Bivirkninger").
- hvis du kaster blod op/eller har sort afføring.
- hvis du ofte oplever mavesmerter, specielt efter spisning eller indtagelse af Deferasirox Mylan.
- hvis du ofte oplever halsbrand.
- hvis du har et lavt antal blodplader eller hvide blodceller i din blodprøve.
- hvis du har sløret syn.
- hvis du har diarré eller kaster op.

Hvis noget af dette gælder for dig, så fortæl det til din læge med det samme.

Kontrol af din behandling med Deferasirox Mylan

Du vil få taget regelmæssige blod- og urinprøver under behandlingen. Lægerne vil kontrollere blodprøvernes mængde af jern, og dermed mængden af jern i kroppen (*ferritin-niveau* i blodet) for at se, hvor godt Deferasirox Mylan virker. Prøverne vil også vise nyrefunktionen (kreatinin-niveau i blodet, tilstedeværelse af protein i urinen) og leverfunktionen (transaminase-niveau i blodet). Din læge kan kræve, at du får foretaget en nyrebiopsi, hvis han/hun mistænker alvorlig nyreskade. Du får måske også foretaget MR-scanninger (magnetisk resonans) for at bestemme mængden af jern i din lever. Din læge vil tage disse prøver med i betragtning, når han/hun afgør, hvilken dosis Deferasirox Mylan, der passer bedst til dig, og vil også bruge disse prøver til at afgøre, hvornår du skal stoppe med at tage Deferasirox Mylan.

Som en sikkerhedsforanstaltning vil dit syn og hørelse blive testet hvert år.

Brug af anden medicin sammen med Deferasirox Mylan

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder specielt:

- andre jernkelatorer, som ikke må tages sammen med Deferasirox Mylan,
- syreneutraliserende medicin (medicin til behandling af halsbrand), der indeholder aluminium, som du ikke må tage på samme tidspunkt af døgnet som Deferasirox Mylan,

- ciclosporin (bruges til at forhindre kroppen i at afstøde et transplanteret organ, eller til andre lidelser som gigt og udslæt),
- simvastatin (bruges til at sænke kolesterol),
- visse smertestillende eller antiinflammatoriske lægemidler (fx acetylsalicylsyre, ibuprofen, kortikosteroider),
- orale bisfosfonater (bruges til behandling af osteoporose),
- antikoagulerende medicin (bruges til at modvirke eller behandle blodpropper),
- hormonelle graviditetsforebyggende midler,
- bepridil, ergotamin (bruges til behandling af hjerteproblemer og migræne),
- repaglinid (bruges til at behandle sukkersyge),
- rifampicin (bruges til at behandle tuberkulose),
- phenytoin, phenobarbital, carbamazepin (bruges til at behandle epilepsi),
- ritonavir (bruges i behandlingen af HIV-infektion),
- paclitaxel (bruges i kræftbehandling),
- theofyllin (bruges til at behandle lungesygdomme såsom astma),
- clozapin (bruges til at behandle psykiske sygdomme såsom skizofreni),
- tizanidin (virker muskelafslappende),
- cholestyramin (bruges til at sænke kolesterolniveauet i blodet),
- busulfan (bruges som behandling for at ødelægge den originale knoglemarv inden en transplantation),
- midazolam (bruges til at lindre angst og/eller søvnbesvær).

Supplerende undersøgelser kan være nødvendige for at kontrollere blodniveauet af nogle af disse lægemidler.

Ældre (65 år og derover)

Deferasirox Mylan kan anvendes af folk i alderen 65 år og derover med samme dosis som for andre voksne. Ældre patienter kan opleve flere bivirkninger (specielt diarré) end yngre patienter. De skal følges tæt af deres læge for at opdage bivirkninger, der kan kræve dosisjusteringer.

Børn og unge

Deferasirox Mylan kan anvendes til børn og unge i alderen 2 år og derover, der får regelmæssige blodtransfusioner, samt hos børn og unge i alderen 10 år og derover, der ikke får regelmæssige blodtransfusioner. Efterhånden som patienten vokser, vil lægen justere dosis.

Deferasirox Mylan anbefales ikke til børn under 2 år.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Deferasirox Mylan frarådes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt.

Hvis du i øjeblikket tager et hormonelt præventionsmiddel for at forebygge graviditet, bør du bruge en supplerende eller anden type prævention (fx kondom), da Deferasirox Mylan kan nedsætte virkningen af hormonelle præventionsmidler.

Amning frarådes under behandling med Deferasirox Mylan.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du føler dig svimmel, efter at du har taget Deferasirox Mylan, må du ikke køre bil eller betjene værktøj eller maskiner før du har det godt igen.

Deferasirox Mylan indeholder natrium

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

3. Sådan skal du tage Deferasirox Mylan

Behandling med Deferasirox Mylan vil blive overvåget af en læge, der har erfaring med behandling af jernophobning forårsaget af blodtransfusioner.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget Deferasirox Mylan skal du tage

Dosis af Deferasirox Mylan filmovertrukne tabletter afhænger for alle patienter af kropsvægten. Din læge vil beregne den dosis, der passer til dig, og fortælle dig hvor mange tabletter, du skal tage hver dag.

- Den sædvanlige dosis af Deferasirox Mylan filmovertrukne tabletter ved behandlingsstart for patienter, der får regelmæssige blodtransfusioner, er 14 mg pr. kg kropsvægt. Det kan være, at lægen – afhængigt af dit behov – anbefaler en højere eller lavere startdosis.
- Den sædvanlige daglige dosis af Deferasirox Mylan filmovertrukne tabletter ved behandlingsstart for patienter, der ikke får regelmæssige blodtransfusioner, er 7 mg pr. kg kropsvægt.
- Alt efter hvordan du reagerer på behandlingen, kan din læge senere justere din behandling til højere eller lavere dosis.
- Den maksimale anbefalede daglige dosis af Deferasirox Mylan filmovertrukne tabletter er:
 - 28 mg pr. kg kropsvægt for patienter, der får regelmæssige blodtransfusioner,
 - 14 mg pr. kg kropsvægt for voksne patienter, der ikke får regelmæssige blodtransfusioner,
 - 7 mg pr. kg kropsvægt for børn og teenagere, der ikke får regelmæssige blodtransfusioner.

Deferasirox fås også som ”dispersible” tabletter. Hvis du skal skifte fra dispersible tabletter til disse filmovertrukne tabletter, skal din dosis justeres.

Hvornår skal du tage Deferasirox Mylan

- Tag Deferasirox Mylan sammen med noget vand, én gang daglig, hver dag, på cirka samme tidspunkt.
- Tag Deferasirox Mylan filmovertrukne tabletter på tom mave eller med et let måltid.

Tag Deferasirox Mylan på samme tidspunkt hver dag. Det vil også gøre det lettere for dig at huske, hvornår du skal tage dine tabletter.

For patienter, som ikke kan sluge hele tabletter, kan Deferasirox Mylan filmovertrukne tabletter knuses og indtages ved at drysse hele dosis over blød mad, som fx yoghurt eller æblemos. Maden skal indtages med det samme og skal spises op. Gem den ikke til senere brug.

Hvor længe skal du tage Deferasirox Mylan

Fortsæt med at tage Deferasirox Mylan hver dag, så længe lægen beder dig om det. Dette er en længerevarende behandling, der muligvis kan vare måneder eller år. Din læge vil regelmæssigt holde øje med din tilstand for at kontrollere, at behandlingen har den ønskede effekt (se også pkt. 2: ”Kontrol af din behandling med Deferasirox Mylan”).

Hvis du har spørgsmål om, hvor lang tid du skal tage Deferasirox Mylan, så tal med din læge.

Hvis du har taget for meget Deferasirox Mylan

Hvis du har taget for meget Deferasirox Mylan, eller hvis nogen ved et uheld kommer til at tage dine tabletter, så kontakt med det samme din læge eller skadestuen. Vis lægen pakken med tabletter. Akut medicinsk behandling kan være nødvendig. Du kan opleve bivirkninger såsom mavesmerter, diarré, kvalme og opkast og nyre eller lever problemer, som kan være alvorlige.

Hvis du har glemt at tage Deferasirox Mylan

Hvis du glemmer en dosis, så tag den, så snart du husker det den samme dag. Tag din næste dosis som planlagt. Du må ikke tage en dobbeltdosis den næste dag som erstatning for de(n) glemt(e) tablet(ter).

Hvis du holder op med at tage Deferasirox Mylan

Hold ikke op med at tage Deferasirox Mylan, medmindre din læge giver dig besked på det. Hvis du holder op med at tage Deferasirox Mylan, vil det overskydende jern ikke længere blive fjernet fra din krop (se også ovenstående pkt.: ”Hvor længe skal du tage Deferasirox Mylan”).

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste af bivirkningerne er milde til moderate og vil almindeligvis forsvinde efter et par dage til et par ugers behandling.

Visse bivirkninger kan være alvorlige og kræve omgående lægehjælp.

*Disse bivirkninger er **ikke almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter) eller **sjældne** (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 patienter).*

- Hvis du får alvorligt udslæt, besvær med at trække vejret og svimmelhed eller hævelse af hovedsageligt ansigtet og halsen (tegn på alvorlig allergisk reaktion),
- Hvis du oplever en kombination af ethvert af de følgende symptomer: udslæt, rød hud, blærer på læberne, øjne eller mund, hudafskalninger, høj feber, influenzalignende symptomer, forstørrede lymfekirtler (tegn på alvorlig hudreaktion),
- Hvis du oplever en kraftig nedsættelse af din urinproduktion (tegn på nyreproblemer),
- Hvis du oplever en kombination af døsighed, smerter i den øvre højre del af maven, gulfarvning af din hud eller øjne og mørk urin (tegn på leverproblemer),
- Hvis du oplever problemer med at tænke klart, huske information eller løse opgaver, er mindre opmærksom eller bevidst eller er meget træt og har lavt energiniveau (tegn på et højt niveau af ammoniak i dit blod, hvilket kan være forbundet med nyre- eller leversygdomme og kan medføre ændring i hjernefunktionen),
- Hvis du kaster blod op/eller har sort afføring,
- Hvis du ofte oplever mavesmerter, specielt efter spisning eller indtagelse af Deferasirox Mylan,
- Hvis du ofte oplever halsbrand,
- Hvis du oplever delvist tab af dit syn,
- Hvis du oplever voldsomme mavesmerter (pancreatitis),

stop med at tage dette lægemiddel og fortæl det til lægen med det samme.

Visse bivirkninger kan blive alvorlige.

*Disse bivirkninger er **ikke almindelige**.*

- Hvis du får utydeligt eller sløret syn,
- Hvis du får nedsat hørelse,

så fortæl det til lægen hurtigst muligt.

Andre bivirkninger

***Meget almindelige** (kan påvirke flere end 1 ud af 10 patienter)*

- Forstyrrelse i nyrefunktionstests.

***Almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter)*

- Mave-tarm-lidelser, såsom kvalme, opkastning, diarré, smerter i mave/underliv, oppustethed, forstoppelse, fordøjelsesbesvær
- Udslæt
- Hovedpine
- Afvigelser i analyser for leverfunktionen
- Kløe
- Afvigelser i urinanalyser (protein i urinen)

Hvis nogen af disse bivirkninger påvirker dig alvorligt, så fortæl det til din læge.

***Ikke almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter)*

- Svimmelhed
- Feber

- Ondt i halsen
- Hævelse af arme eller ben
- Ændringer i farven på huden
- Angst
- Søvnforstyrrelser
- Træthed

Hvis nogen af disse bivirkninger påvirker dig alvorligt, så fortæl det til din læge.

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Et fald i antallet af celler, der er involveret i blodets evne til at størkne (trombocytopeni), i antallet af røde blodlegemer (forværret anæmi), i antallet af hvide blodlegemer (neutropeni) eller i antallet af alle slags blodlegemer (pancytopeni)
- Hårtab
- Nyresten
- Nedsat vandladning
- Flænge i mave eller tarmvæg, som kan være smertefuldt og give kvalme
- Voldsomme mavesmerter (pancreatitis)
- Unormalt niveau af syre i blodet

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterpakningen og æsken efter EXP.

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Brug ikke pakninger, der er beskadiget eller viser tegn på at være i stykker eller at have været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Deferasirox Mylan indeholder:

Aktivt stof: deferasirox.

- Hver fillovertrukket tablet af Deferasirox Mylan 90 mg indeholder 90 mg deferasirox.
- Hver fillovertrukket tablet af Deferasirox Mylan 180 mg indeholder 180 mg deferasirox.
- Hver fillovertrukket tablet af Deferasirox Mylan 360 mg indeholder 360 mg deferasirox.

Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, crospovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica og poloxamerer. Tablettens fillovertræk indeholder: hypromellose, titandioxid (E171), macrogol/PEG (6000), talcum, indigotin (E132).

Udseende og pakningsstørrelser

Deferasirox Mylan udleveres som fillovertrukne tabletter.

- Deferasirox Mylan 90 mg fillovertrukne tabletter er blå, fillovertrukne, modificeret kapselformede, bikonvekse tabletter præget med "M" på den ene side af tabletten og "DF" på den anden side.
- Deferasirox Mylan 180 mg fillovertrukne tabletter er blå, fillovertrukne, modificeret kapselformede, bikonvekse tabletter præget med "M" på den ene side af tabletten og "DF 1" på den anden side.

- Deferasirox Mylan 360 mg filmovertrukne tabletter er blå, filmovertrukne, modificeret kapselformede, bikonvekse tabletter præget med "M" på den ene side af tabletten og "DF 2" på den anden side.

Deferasirox Mylan fås i klare, transparente PVC/PVDC/aluminium blisterpakninger, der indeholder 30 eller 90 filmovertrukne tabletter, og som enkelt dosis blisterpakninger med 30 tabletter, samt i hvide tabletbeholdere af plastik med hvide, gennemsigtige skrue låg med aluminiumsforsegling, der indeholder 90 og 300 tabletter.

Deferasirox Mylan 360 mg filmovertrukne tabletter er også tilgængelige i blisterpakninger med 300 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irland

Fremstiller

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, Komárom, 2900, Ungarn

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin, Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irland

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352, Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Denne indlægsseddel blev senest ændret i {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.