

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Deferasirox Mylan 90 mg potahované tablety
Deferasirox Mylan 180 mg potahované tablety
Deferasirox Mylan 360 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Deferasirox Mylan 90 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 90 mg.

Deferasirox Mylan 180 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 180 mg.

Deferasirox Mylan 360 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 360 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Deferasirox Mylan 90 mg potahované tablety

Potahovaná bikonvexní tableta modré barvy, upravená do tvaru tobolky s vyraženým textem „M“ na jedné straně a „DF“ na straně druhé.

Přibližné rozměry tablety jsou 10,00 mm × 4,5 mm.

Deferasirox Mylan 180 mg potahované tablety

Potahovaná bikonvexní tableta modré barvy, upravená do tvaru tobolky s vyraženým textem „M“ na jedné straně a „DF 1“ na straně druhé.

Přibližné rozměry tablety jsou 12,8 mm × 6,00 mm.

Deferasirox Mylan 360 mg potahované tablety

Potahovaná bikonvexní tableta modré barvy, upravená do tvaru tobolky s vyraženým textem „M“ na jedné straně a „DF 2“ na straně druhé.

Přibližné rozměry tablety jsou 17 mm × 6,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Deferasirox Mylan je indikován k léčbě chronického přetížení (nadměrné zátěže) organismu železem způsobeného častými transfuzemi krve (≥ 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy) u pacientů s beta-talasemií major ve věku 6 let a více.

Deferasirox Mylan je také indikován k léčbě chronického přetížení organismu železem způsobeného transfuzemi krve, kde je léčba deferoxaminem kontraindikována nebo nevhodná u následujících skupin pacientů:

- u pediatrických pacientů s beta-talasií major s přetížením železem způsobeným častými transfuzemi krve (≥ 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy) ve věku od 2 do 5 let,
- u dospělých a pediatrických pacientů s beta-talasií major s přetížením železem způsobeným málo častými transfuzemi krve (< 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy) ve věku od 2 let,
- u dospělých a pediatrických pacientů s jinými typy anemií ve věku od 2 let.

Deferasirox Mylan je také indikován k léčbě chronického přetížení organismu železem vyžadujícího chelatační léčbu u pacientů s talasií nezávislou na podávání krevních transfuzí ve věku od 10 let v případech, kdy je léčba deferoxaminem kontraindikována nebo nevhodná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Všechny odkazy na lékovou formu dispergovatelné tablety v rámci celého Souhrnu údajů o přípravku odkazují na léčivé přípravky různých držitelů rozhodnutí o registraci s dispergovatelnými tabletami s léčivou látkou deferasirox.

Zahajovat léčbu a léčit přípravkem Deferasirox Mylan má lékař se zkušenostmi s léčbou chronického přetížení železem.

Dávkování

Potransfuzní přetížení železem

Doporučuje se léčbu zahájit po transfuzi přibližně 20 jednotek (cca 100 ml/kg) erytrocytární masy (PRBC, packed red blood cells), nebo jestliže bylo klinickým sledováním prokázáno chronické přetížení železem (např. hladina feritinu v séru $> 1\,000$ mikrogramů/l). Dávky (v mg/kg) musí být vypočteny a zaokrouhleny na nejbližší sílu celé tablety.

Cílem chelatační léčby je odstranění množství železa, které bylo podáno transfuzemi, a snížení existujícího přetížení železem podle potřeby.

Během chelatační léčby je třeba dbát zvýšené opatrnosti, aby se u všech pacientů snížilo riziko nadměrné chelatace (viz bod 4.4).

Doporučené dávkování je uvedeno v následující tabulce.

Deferasirox potahované tablety vykazuje vyšší biologickou dostupnost v porovnání s deferasiroxem dispergovatelné tablety (viz bod 5.2). V případě přechodu z lékové formy dispergovatelné tablety na potahované tablety má být dávka ve formě potahovaných tablet o 30 % nižší, než byla dávka ve formě dispergovatelných tablet, zaokrouhleno na počet celých tablet.

Tabulka 1 Doporučené dávkování pro potransfuzní přetížení železem

	Potahované tablety	Transfuze	Hladina feritinu v séru
Úvodní dávka	14 mg/kg/den	20 jednotek (cca 100 ml/kg) PRBC	nebo > 1 000 µg/l
Alternativní úvodní dávky	21 mg/kg/den	> 14 ml/kg/měsíc PRBC (cca > 4 jednotky/měsíc u dospělého)	
	7 mg/kg/den	< 7 ml/kg/měsíc PRBC (cca < 2 jednotky/měsíc u dospělého)	
Pacienti, u kterých byla zátěž železem úspěšně léčena deferoxaminem	Třetina dávky deferoxaminu		
Sledování			Měsíčně
Cílové rozmezí			500–1 000 µg/l
Úprava dávky (každých 3–6 měsíců)	Zvýšení 3,5–7 mg/kg/den až na 28 mg/kg/den		> 2 500 µg/l
	Snížení 3,5–7 mg/kg/den U pacientů léčených dávkami > 21 mg/kg/den – Po dosažení požadované hodnoty		< 2 500 µg/l 500–1 000 µg/l
Maximální dávka	28 mg/kg/den		
Zvážit přerušeni			< 500 µg/l

Úvodní dávka

Doporučovaná úvodní denní dávka přípravku Deferasirox Mylan potahované tablety je 14 mg/kg tělesné hmotnosti.

O úvodní denní dávce 21 mg/kg je možné uvažovat u pacientů, u kterých je nutno snížit zvýšenou hladinu železa v organismu a kteří zároveň dostávají více než 14 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (přibližně > 4 jednotky/měsíc pro dospělé).

O úvodní denní dávce 7 mg/kg je možné uvažovat u pacientů, u kterých není nutno snížit zvýšenou hladinu železa v organismu a kteří zároveň dostávají méně než 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (přibližně < 2 jednotky/měsíc pro dospělé). Odpověď pacienta musí být monitorována a není-li dosaženo dostatečného účinku, je nutné zvážit zvýšení dávky (viz bod 5.1).

U pacientů, u kterých byla zátěž železem již úspěšně léčena deferoxaminem, může být za úvodní dávku přípravku Deferasirox Mylan potahované tablety považována aritmetická jedna třetina dávky deferoxaminu (např. pacient, kterému je podáváno 40 mg/kg/den deferoxaminu po dobu 5 dnů v týdnu (nebo ekvivalent), má být převeden na úvodní denní dávku 14 mg/kg/den přípravku Deferasirox Mylan potahované tablety). Je-li výsledkem dávka menší než 14 mg/kg tělesné hmotnosti, je nutno pacientovu odpověď sledovat a není-li dosaženo dostatečného účinku, je nutno zvážit zvýšení dávky (viz bod 5.1).

Úprava dávky

Doporučuje se monitorovat hladinu feritinu v séru každý měsíc a dávku přípravku Deferasirox Mylan upravit, pokud je to nutné, každý 3. až 6. měsíc podle trendu změn hodnot hladin sérového feritinu. Úpravy dávky mají být prováděny postupně o 3,5 až 7 mg/kg a mají se řídit podle individuální odpovědi pacienta a léčebného cíle (zachování nebo snížení zátěže železem). U pacientů, kteří nejsou dostatečně léčeni dávkami 21 mg/kg (např. hladiny sérového feritinu přetrvávají nad hodnotou 2 500 µg/l a nevykazují klesající trend během léčby), mohou být zvažovány dávky do 28 mg/kg. Dostupnost dlouhodobých údajů získaných z klinických studií o účinnosti a bezpečnosti deferasiroxu dispergovatelné tablety použitého v dávkách nad 30 mg/kg je v současné době omezená (264 pacientů bylo sledováno v průměru 1 rok po zvýšení dávkování). Pokud je dosaženo pouze nevýznamných výsledků léčby hemosiderózy při dávkách do 21 mg/kg (potahovaná tableta v dávce ekvivalentní 30 mg/kg dispergovatelných tablet), další zvyšování (až do maxima 28 mg/kg) nemusí přinést uspokojivý výsledek a mají být zvažovány alternativní způsoby léčby. Pokud není dosaženo uspokojivé léčby při dávkách nad 21 mg/kg, nemá léčba s tímto dávkováním pokračovat a mají být zvažovány alternativní způsoby léčby, pokud je to možné. Dávky vyšší než 28 mg/kg se nedoporučují pro omezené zkušenosti s takovým dávkováním (viz bod 5.1).

U pacientů léčených dávkami vyššími než 21 mg/kg má být zvaženo postupné snižování dávky o 3,5 až 7 mg/kg v okamžiku dosažení kontroly (např. hladiny sérového feritinu stabilně $\leq 2\ 500\ \mu\text{g/l}$ a vykazující v průběhu času klesající trend). U pacientů, jejichž hladina sérového feritinu dosáhla požadované hodnoty (obvykle mezi 500 a 1 000 µg/l), má být zvažováno postupné snižování dávky o 3,5 až 7 mg/kg tak, aby se hladiny sérového feritinu udržely v daném rozmezí a aby se snížilo riziko nadměrné chelatace. Jestliže hladina sérového feritinu soustavně klesá pod 500 µg/l, je nutno uvažovat o přerušení léčby (viz bod 4.4).

Syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí

Chelatační léčba má být zahájena pouze při známkách přetížení organismu železem (koncentrace železa v játrech [LIC] $\geq 5\ \text{mg Fe/g}$ suché hmotnosti [dw] nebo stálá koncentrace sérového feritinu $> 800\ \mu\text{g/l}$). LIC je preferovaná metoda stanovení přetížení železem a má být použita, kdykoli je to možné. U všech pacientů se má během chelatační léčby dbát zvýšené opatrnosti, aby se minimalizovalo riziko nadměrné chelatace (viz bod 4.4).

Doporučené dávkování je uvedeno v následující tabulce.

Deferasirox potahované tablety vykazuje vyšší biologickou dostupnost v porovnání s deferasiroxem dispergovatelné tablety (viz bod 5.2). V případě přechodu z lékové formy dispergovatelné tablety na potahované tablety má být dávka ve formě potahovaných tablet o 30 % nižší, než byla dávka ve formě dispergovatelných tablet, zaokrouhloeno na počet celých tablet.

Tabulka 2 Doporučené dávkování pro syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí

	Potahované tablety	Koncentrace železa v játrech (LIC)*	Hladina feritinu v séru
Úvodní dávka	7 mg/kg/den	≥ 5 mg Fe/g dw	nebo > 800 μ g/l
Sledování			Měsíčně
Úprava dávky (každých 3–6 měsíců)	Zvýšení 3,5–7 mg/kg/den	≥ 7 mg Fe/g dw	nebo $> 2\,000$ μ g/l
	Snížení 3,5–7 mg/kg/den	< 7 mg Fe/g dw	nebo $\leq 2\,000$ μ g/l
Maximální dávka	14 mg/kg/den Pro dospělé pacienty		
	7 mg/kg/den Pro pediatrické pacienty	nehodnoceno	a $\leq 2\,000$ μ g/l
	7 mg/kg/den Pro dospělé i pediatrické pacienty		
Přerušeni		< 3 mg Fe/g dw	nebo < 300 μ g/l
Obnova léčby			Není doporučeno

* LIC je preferovaná metoda stanovení přetížení železem

Úvodní dávka

Doporučená úvodní denní dávka přípravku Deferasirox Mylan potahované tablety je u pacientů se syndromy talasemie nezávislých na podávání krevních transfuzí 7 mg/kg tělesné hmotnosti.

Úprava dávky

Doporučuje se monitorovat hladinu feritinu v séru každý měsíc, aby se zhodnotila odpověď pacienta na léčbu a snížilo se riziko nadměrné chelatace (viz bod 4.4). V případě pacientů s LIC ≥ 7 mg Fe/g dw nebo se stálou koncentrací sérového feritinu $> 2\,000$ μ g/l bez klesajícího trendu v průběhu času a v případě, že pacient dobře toleruje léčivý přípravek, má se každý 3. až 6. měsíc léčby zvážit navýšení dávky o 3,5 až 7 mg/kg. Dávky vyšší než 14 mg/kg se nedoporučují vzhledem k tomu, že nejsou žádné zkušenosti s takovým dávkováním u pacientů se syndromy talasemie nezávislými na podávání krevních transfuzí.

U dospělých i pediatrických pacientů bez stanovené LIC a s hladinou sérového feritinu $\leq 2\,000$ μ g/l dávka nemá překročit 7 mg/kg.

U pacientů s navýšením dávky nad > 7 mg/kg je doporučeno snížení dávky na 7 mg/kg nebo méně při LIC < 7 mg Fe/g dw nebo sérovém feritinu $\leq 2\,000$ μ g/l.

Ukončení léčby

Jakmile byla dosažena přijatelná hladina železa v organismu (LIC < 3 mg Fe/g dw nebo hladina sérového feritinu < 300 μ g/l), má být léčba ukončena. O znovuzahájení léčby u pacientů, u nichž došlo k opětovné akumulaci železa po dosažení přijatelné hladiny železa, nejsou dostupné žádné údaje, a proto se znovuzahájení léčby nedoporučuje.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let věku)

Doporučené dávkování pro starší pacienty je stejné jako dávkování uvedené výše. V klinických studiích byla u starších pacientů zaznamenána vyšší četnost nežádoucích účinků než u pacientů mladších (především průjmu), u těchto pacientů má být pozorně sledován výskyt nežádoucích účinků, které mohou vyžadovat úpravu dávkování.

Pediatrická populace

Potransfuzní přetížení železem:

Doporučené dávkování pro pediatrické pacienty ve věku od 2 do 17 let s přetížením železem způsobeným transfuzemi je stejné jako pro dospělé (viz bod 4.2). Doporučuje se monitorovat hladinu feritinu v séru každý měsíc, aby se zhodnotila odpověď pacienta na léčbu a snížilo se riziko nadměrné chelatace (viz bod 4.4). Při výpočtu dávky je nutné vzít v úvahu změnu tělesné hmotnosti pediatrických pacientů během růstu.

U dětí s přetížením železem způsobeným transfuzemi mezi 2 a 5 lety věku je expozice nižší než u dospělých (viz bod 5.2). Tato věková skupina může proto vyžadovat vyšší dávkování, než je nutné u dospělých. Počáteční dávka však musí být stejná jako u dospělých s následnou individuální titrací.

Syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí:

U pediatrických pacientů se syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí nemá dávka překročit 7 mg/kg. U těchto pacientů je nezbytné pečlivé sledování LIC a sérového feritinu, aby se zamezilo nadměrné chelataci (viz bod 4.4). Jako doplnění měsíčního vyhodnocení sérového feritinu má být u těchto pacientů s hladinou sérového feritinu ≤ 800 mikrogramů/l hodnocena LIC každé tři měsíce.

Děti od narození do 23 měsíců věku:

Bezpečnost a účinnost přípravku Deferasirox Mylan u dětí ve věku od narození do 23 měsíců nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Přípravek Deferasirox Mylan nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin, a je kontraindikován u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min (viz body 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

Přípravek Deferasirox Mylan se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C). U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) má být dávka výrazně snížena s následným postupným zvyšováním až do výše 50 % doporučené léčebné dávky pro pacienty s normální funkcí jater (viz body 4.4 a 5.2), přípravek Deferasirox Mylan musí být u těchto pacientů používán opatrně. Jaterní funkce všech pacientů musejí být monitorovány před léčbou, každé 2 týdny během prvního měsíce léčby a potom každý měsíc (viz bod 4.4).

Způsob podání

Pro perorální podání.

Potahované tablety se polykají celé a zapíjí se dostatečným množstvím vody. Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, je možné potahované tablety rozdrtit a podat celou dávku zamíchanou v potravě, např. v jogurtu nebo v jablečném pyré (čisté jablko). Dávka má být ihned a zcela spotřebována, dávku nelze ukládat pro pozdější použití.

Potahované tablety musí být užívány jednou denně, nejlépe každý den ve stejnou dobu, a mají být užity nalačno nebo s lehkým jídlem (viz body 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kombinace s jinými terapeutickými chelátory železa, protože bezpečnost takových kombinací nebyla stanovena (viz bod 4.5).

Pacienti s clearance kreatininu < 60 ml/min.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Funkce ledvin

Deferasirox byl studován pouze u pacientů s výchozí hodnotou sérového kreatininu odpovídající normálnímu rozmezí v daném věku.

V klinických studiích se zvýšení sérového kreatininu o > 33 % při ≥ 2 po sobě jdoucích měřeních, někdy nad horní hranici normálního rozmezí, vyskytlo asi u 36 % pacientů. Toto zvýšení bylo závislé na dávce. Asi u dvou třetin pacientů se zvýšeným sérovým kreatininem se hladiny vrátily pod úroveň 33 % bez úpravy dávkování. U zbývající třetiny pacientů zvýšení sérového kreatininu nereagovalo vždy na snížení dávky nebo na přerušení léčby. V některých případech byla po snížení dávky pozorována pouze stabilizace hodnot sérového kreatininu. Po uvedení deferasiroxu na trh byly hlášeny případy akutního selhání ledvin (viz bod 4.8). V některých případech po uvedení přípravku na trh vedlo zhoršení funkce ledvin k jejich selhání, které vyžadovalo přechodnou nebo trvalou dialyzační léčbu.

Důvody zvýšení sérového kreatininu nebyly objasněny. Zvláštní pozornost je tedy nutno věnovat monitorování sérového kreatininu u pacientů, kterým je souběžně podáván léčivý přípravek snižující funkci ledvin, a u pacientů léčených vysokými dávkami deferasiroxu a/nebo u málo častých transfuzí krve (7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy nebo 2 jednotky/měsíc u dospělého). I když v klinických studiích nebylo po zvýšení dávek deferasiroxu dispergovatelné tablety nad 30 mg/kg pozorováno zvýšení počtu nežádoucích účinků týkajících se ledvin, zvýšené riziko nežádoucích účinků týkajících se ledvin při dávkách deferasiroxu potahované tablety nad 21 mg/kg nelze vyloučit.

Stanovení sérového kreatininu se doporučuje provést před započítím léčby dvakrát. **Sérový kreatinin, clearance kreatininu** (stanovená Cockcroft-Gaultovou nebo MDRD metodou u dospělých a Schwartzovou metodou u dětí) a/nebo plazmatické hladiny cystatinu C **je nutno monitorovat před léčbou, každý týden v prvním měsíci po zahájení léčby nebo po změně dávky deferasiroxu (včetně změny lékové formy) a poté jednou měsíčně.** U pacientů s preexistující poruchou funkce ledvin a pacientů, kteří užívají léčivé přípravky snižující funkci ledvin, může být vyšší riziko komplikací. U pacientů, u kterých se vyvine průjem nebo zvracení, je nezbytné zajistit dostatečnou hydrataci.

V postmarketingovém období byly hlášeny případy metabolické acidózy, které se objevovaly během léčby deferasiroxem. Většina těchto pacientů měla poruchu funkce ledvin, renální tubulopatii (Fanconioho syndrom), průjem nebo stavy, kdy je známou komplikací acidobazická nerovnováha. Pokud je to klinicky indikováno, má být u těchto populací sledována acidobazická rovnováha. U pacientů s metabolickou acidózou má být zvažováno přerušování léčby deferasiroxem.

Případy závažných forem renální tubulopatie (např. Fanconioho syndrom) a selhání ledvin spojené se změnami vědomí v rámci hyperamonemické encefalopatie byly hlášeny v postmarketingovém období u pacientů léčených deferasiroxem, zejména u dětí. Je třeba zvážit možnost hyperamonemické encefalopatie a změřit hladinu amoniaku u pacientů, u nichž se vyvinou neobjasněné změny duševního stavu během léčby přípravkem Deferasirox Mylan.

Tabulka 3 Úprava dávky a přerušení léčby pro renální sledování

	Sérový kreatinin		Clearance kreatininu
Před začátkem léčby	Dvakrát (2×)	a	Jednou (1×)
Kontraindikováno			< 60 ml/min
Sledování			
– První měsíc po zahájení léčby nebo po úpravě dávky (včetně změny lékové formy)	Týdně	a	Týdně
– Potom	Měsíčně	a	Měsíčně
Snížení denní dávky o 7 mg/kg/den (potahované tablety), <i>jsou-li pozorovány následující renální parametry při dvou po sobě jdoucích návštěvách a není ničím jiným ovlivněno</i>			
Dospělí pacienti	> 33 % nad průměrnou hodnotou před léčbou	a	Snížení < LLN* (< 90 ml/min)
Pediatričtí pacienti	> věkově odpovídající ULN**	a/nebo	Snížení < LLN* (< 90 ml/min)
Po úpravě dávky, přerušení léčby, jestliže			
Dospělí a pediatričtí pacienti	Zůstává > 33 % nad průměrnou hodnotou před léčbou	a/nebo	Snížení < LLN* (< 90 ml/min)
* LLN: spodní limit normálního rozmezí ** ULN: horní limit normálního rozmezí			

Nová léčba může být zahájena v závislosti na individuálním klinickém obrazu.

Snížení dávky nebo přerušení léčby je též možno zvážit při výskytu abnormálních hladin markerů ledvinných tubulárních funkcí a/nebo je-li to klinicky indikováno:

- proteinurie (stanovení je nutno provádět před léčbou a pak vždy jednou měsíčně)
- glykosurie u nediabetiků a nízká hladina draslíku, fosfátů, hořčíku nebo urátů v séru, nebo fosfaturie či aminoacidurie (monitorovat podle potřeby).

Renální tubulopatie byla hlášena především u dětí a dospívajících s beta-talasemií léčených přípravkem Deferasirox Mylan.

Pacienty je nutno předat do péče specialistovi na ledviny a případně zvážit další specializovaná vyšetření (např. biopsii ledvin) pokud při snížení dávky nebo vysazení:

- zůstává sérový kreatinin významně zvýšen a
- existují-li persistující abnormality jiných markerů renálních funkcí (např. proteinurie, Fanconioho syndrom).

Funkce jater

U pacientů léčených deferasiroxem bylo pozorováno zvýšení hodnot jaterních funkčních testů. U pacientů léčených deferasiroxem byly po jeho uvedení na trh hlášeny případy selhání jater, z nichž některé byly fatální. Závažné formy spojené se změnami vědomí v rámci hyperamonemické encefalopatie mohou nastat u pacientů léčených deferasiroxem, zejména u dětí. Je třeba zvážit možnost hyperamonemické encefalopatie a změřit hladinu amoniaku u pacientů, u nichž se vyvinou neobjasněné změny duševního stavu během léčby přípravkem Deferasirox Mylan. U pacientů, ohrožených dehydratací (např. v důsledku průjmu, zvracení), zejména u dětí s akutním onemocněním, je třeba dbát na udržení přiměřené hydratace. Většina hlášení jaterního selhání zahrnovala pacienty se závažnými chorobami, včetně již dříve existujících chronických onemocnění jater (zahrnujících cirhózu jater a hepatitidu typu C) a multiorgánového selhání. Úloha deferasiroxu, jako přispívajícího nebo zhoršujícího faktoru, nemůže být vyloučena (viz bod 4.8).

Kontrolní vyšetření sérových aminotransferáz, bilirubinu a alkalické fosfatázy se doporučuje provést před zahájením léčby, pak každé 2 týdny během prvního měsíce léčby a dále pak jednou za měsíc. Jestliže zvýšená hladina aminotransferáz v séru přetrvává, dále se zvyšuje a nejsou známy žádné jiné příčiny tohoto zvýšení, léčba deferasiroxem má být přerušena. Jakmile je příčina abnormálních hodnot jaterních funkčních testů objasněna nebo po návratu hladin k normálním hodnotám, je možné uvažovat o opatrném opětovném zahájení léčby nižší dávkou s následným postupným zvyšováním dávky.

Nedoporučuje se podávat přípravek Deferasirox Mylan pacientům se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) (viz bod 5.2).

Tabulka 4 Přehled doporučení pro sledování bezpečnosti

Test	Četnost
Sérový kreatinin	Dvakrát před léčbou. Jednou týdně během prvního měsíce léčby nebo po úpravě dávky (včetně změny lékové formy). Poté jednou měsíčně.
Clearance kreatininu a/nebo cystatin C v plazmě	Před léčbou. Jednou týdně během prvního měsíce léčby nebo po úpravě dávky (včetně změny lékové formy). Poté jednou měsíčně.
Proteinurie	Před léčbou. Poté jednou měsíčně.
Další ukazatele funkce tubulů ledvin (jako je glykosurie u nediatetických pacientů a nízké hladiny draslíku, fosfátů, hořčíku nebo urátu v krevním séru, fosfaturie, aminoacidurie)	Podle potřeby.
Sérové aminotransferázy, bilirubin, alkalická fosfatáza	Před léčbou. Každé 2 týdny během prvního měsíce léčby. Poté jednou měsíčně.
Vyšetření sluchu a zraku	Před léčbou. Poté jednou ročně.
Tělesná hmotnost, výška a pohlavní vývoj	Před léčbou. Jednou ročně u pediatrických pacientů.

U pacientů s krátkou očekávanou délkou života (například s vysoce rizikovým myelodysplastickým syndromem), zejména pokud souběžná onemocnění mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků, může

být prospěch z léčby přípravkem Deferasirox Mylan omezen a může být nižší než riziko. Z těchto důvodů není léčba přípravkem Deferasirox Mylan u těchto pacientů doporučena.

U starších pacientů má být kvůli vyšší četnosti nežádoucích účinků (především průjmu) dbáno opatrnosti.

Údaje u dětí s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí jsou velmi omezené (viz bod 5.1). Proto musí být léčba přípravkem Deferasirox Mylan pečlivě sledována, aby bylo možné zjistit nežádoucí účinky a sledovat zátěž železem u pediatrické populace. Před zahájením léčby přípravkem Deferasirox Mylan u silně železem přetížených dětí s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí si má být lékař vědom skutečnosti, že důsledky dlouhodobé expozice u těchto pacientů nejsou v současné době známy.

Gastrointestinální poruchy

U pacientů, kteří užívali deferasirox, včetně dětí a dospívajících, byly hlášeny ulcerace a krvácení z horní části gastrointestinálního traktu. U některých pacientů byly pozorovány mnohočetné ulcerace (viz bod 4.8). Byla zaznamenána hlášení tvorby ulcerací komplikovaných perforací gastrointestinálního traktu (GIT). Také byla zaznamenána hlášení fatální gastrointestinální hemoragie, především u starších pacientů s hematologickými malignitami a/nebo nízkými počty trombocytů. Lékaři i pacienti mají během léčby přípravkem Deferasirox Mylan zůstat ostražití k výskytu známek a příznaků gastrointestinálního vředu a krvácení z gastrointestinálního traktu. V případě podezření na gastrointestinální vřed nebo krvácení z gastrointestinálního traktu má být přípravek Deferasirox Mylan vysazen a musí být okamžitě zahájeny další vyšetření a léčba. Je třeba věnovat pozornost pacientům, kteří užívají přípravek Deferasirox Mylan v kombinaci s látkami se známým ulcerogenním potenciálem, jako jsou nesteroidní antiflogistika (NSAID), kortikosteroidy nebo perorální bisfosfonáty, pacientům užívajícím antikoagulantia a pacientům s počtem trombocytů pod $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/l$) (viz bod 4.5).

Kožní onemocnění

Během léčby přípravkem Deferasirox Mylan se může objevit kožní vyrážka. Vyrážka většinou vymizí spontánně. Je-li nutné léčbu přerušit, může být po vymizení vyrážky léčba obnovena nižší dávkou s následným postupným zvyšováním. V závažných případech může být obnovení léčby prováděno v kombinaci s krátkodobým perorálním podáváním kortikosteroidů. Byly hlášeny závažné nežádoucí kožní reakce (SCARs) zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) a lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Při podezření na závažnou nežádoucí kožní reakci musí být podávání přípravku Deferasirox Mylan okamžitě ukončeno a nesmí být znovu zahájeno. Při předepisování tohoto léku mají být pacienti upozorněni na možné známky a příznaky závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni.

Hypersenzitivní reakce

U pacientů léčených deferasiroxem byly hlášeny případy závažných hypersenzitivních reakcí (jako anafylaxe a angioedém), u většiny případů se reakce vyskytla během prvního měsíce léčby (viz bod 4.8). Objeví-li se takové reakce, je nutné ukončit podávání přípravku Deferasirox Mylan a zavést přiměřenou léčbu. U pacientů, u nichž se objevila hypersenzitivní reakce, nesmí být léčba deferasiroxem znovu zahájena vzhledem k riziku anafylaktického šoku (viz bod 4.3).

Zrak a sluch

Byly hlášeny poruchy sluchu (zhoršení sluchu) a zraku (zákal čočky) (viz bod 4.8). Před zahájením léčby se doporučuje vyšetření sluchu a zraku (včetně očního pozadí) a potom v pravidelných intervalech (každých 12 měsíců). Při zaznamenání poruch během léčby je nutné uvažovat o snížení dávky nebo přerušování léčby.

Poruchy krve

V období po uvedení na trh byly hlášeny případy leukopenie, trombocytopenie nebo pancytopenie (popřípadě zhoršení stavu cytopenií) a zhoršení stavu anémie u pacientů léčených deferasiroxem. Většina z těchto pacientů měla preexistující hematologické poruchy, které jsou často spojené se selháním kostní dřeně. Nicméně přispívající nebo přitěžující vliv nelze vyloučit. Přerušeni léčby má být zvaženo u pacientů, u nichž se vyvinula neobjasněná cytopenie.

Další pokyny

Hladinu sérového feritinu se doporučuje vyšetřovat každý měsíc, aby se zhodnotila odpověď pacienta na léčbu a zabránilo se nadměrné chelataci (viz bod 4.2). V období léčby vysokými dávkami nebo v případě, že se hladiny sérového feritinu blíží cílovému rozmezí, se doporučuje dávku snížit nebo podrobněji sledovat funkce ledvin a jater a hladinu sérového feritinu. Pokud hladina sérového feritinu soustavně klesá pod 500 µg/l (u potransfuzního přetížení železem) nebo pod 300 µg/l (u syndromů talasemie nezávislých na podávání krevních transfuzí), je nutno uvažovat o přerušeni léčby.

Výsledky testů sérového kreatininu, sérového feritinu a sérových aminotransferáz je nutno zaznamenávat a pravidelně vyhodnocovat z hlediska vývoje.

Ve dvou klinických studiích u pediatrických pacientů léčených deferasiroxem po dobu až 5 let nebylo zjištěno ovlivnění růstu a pohlavního vývoje (viz bod 4.8). Avšak, jako obecné preventivní opatření při léčbě dětských pacientů s nadměrnou zátěží železem způsobenou transfuzemi, musí být u dětských pacientů sledována tělesná hmotnost, výška a sexuální vývoj, a to před léčbou a pak v pravidelných intervalech (každých 12 měsíců).

Srdeční poruchy jsou známou komplikací závažného přetížení železem. Při dlouhodobé léčbě přípravkem Deferasirox Mylan je nutno u pacientů se závažným přetížením železem monitorovat funkce srdce.

Obsah sodíku

Přípravek Deferasirox Mylan obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bezpečnost deferasiroxu v kombinaci s jinými chelátory železa nebyla stanovena. Z tohoto důvodu se nesmí kombinovat s jinou léčbou chelátory železa (viz bod 4.3).

Interakce s potravou

C_{max} deferasiroxu potahované tablety byla zvýšena (o 29 %), pokud byl užíván spolu s potravou, která je bohatá na tuky. Z tohoto důvodu musí být přípravek Deferasirox Mylan potahované tablety užíván buď nalačno, nebo s lehkým jídlem a přednostně vždy ve stejnou denní dobu (viz body 4.2 a 5.2).

Látky snižující systémovou expozici přípravku Deferasirox Mylan

Metabolismus deferasiroxu je závislý na UGT enzymech. Ve studii se zdravými dobrovolníky souběžné používání deferasiroxu (jednorázová dávka 30 mg/kg, dispergovatelné tablety) a silného induktoru UGT, rifampicinu (opakovaná dávka 600 mg/den), mělo za následek pokles expozice deferasiroxu o 44 % (90 % CI: 37 % – 51 %). Proto by souběžné podávání přípravku Deferasirox Mylan se silnými induktory UGT (jako je rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, ritonavir) mohlo vést ke snížení účinnosti přípravku Deferasirox Mylan. Během kombinace a po kombinaci je nutno monitorovat pacientovu hladinu sérového feritinu a případně upravit dávku přípravku Deferasirox Mylan.

V mechanistické studii k určení stupně enterohepatálního oběhu kolestyramin významně snižoval expozici deferasiroxi (viz bod 5.2).

Interakce s midazolamem a jinými látkami metabolizovanými enzymem CYP3A4

Ve studii se zdravými dobrovolníky vedlo souběžné podávání deferasiroxi dispergovatelné tablety a midazolamu (substrátu CYP3A4) ke snížení expozice midazolamu o 17 % (90 % CI: 8 % – 26 %). V běžném klinickém prostředí může být tento účinek ještě výraznější. Vzhledem k možnému snížení účinnosti musí být uplatněna zvýšená opatrnost při souběžném podávání deferasiroxi v kombinaci s látkami metabolizovanými enzymem CYP3A4 (např. cyklosporin, simvastatin, hormonální antikoncepční přípravky, bepridil, ergotamin).

Interakce s repaglinidem a jinými látkami metabolizovanými enzymem CYP2C8

Ve studii se zdravými dobrovolníky souběžné podávání deferasiroxi jako středně silného inhibitoru CYP2C8 (30 mg/kg denně, dispergovatelné tablety) a repaglinidu, substrátu CYP2C8, podaného v jediné dávce 0,5 mg, zvýšilo hodnoty AUC repaglinidu asi 2,3násobně (90 % CI [2,03–2,63]) a C_{max} repaglinidu 1,6násobně (90 % CI [1,42–1,84]). Vzhledem k tomu, že pro repaglinid v dávkách vyšších než 0,5 mg nebyly stanoveny interakce, má být souběžné podávání deferasiroxi s repaglinidem vyloučeno. Pokud je kombinace nezbytná, má být prováděn pečlivý klinický monitoring a monitoring glykemie (viz bod 4.4). Nelze vyloučit interakci deferasiroxi a jiných substrátů CYP2C8 jako paklitaxelu.

Interakce s theofylinem a jinými látkami metabolizovanými enzymem CYP1A2

Ve studii se zdravými dobrovolníky vyústilo souběžné podávání deferasiroxi jako CYP1A2 inhibitoru (opakovaná dávka 30 mg/kg/den, dispergovatelné tablety) a substrátu CYP1A2 theofylinu (jednotlivá dávka 120 mg) ve zvýšení AUC theofylinu o 84 % (90 % CI: 73 % až 95 %). C_{max} jednotlivé dávky nebyla ovlivněna, ale zvýšení C_{max} theofylinu se očekává u dlouhodobého dávkování. Proto není souběžné užívání deferasiroxi a theofylinu doporučeno. Při souběžném podávání deferasiroxi a theofylinu je doporučeno sledovat koncentraci theofylinu a má se zvážit snížení dávky theofylinu. Nelze vyloučit interakci mezi deferasiroxem a dalšími substráty CYP1A2. Pro látky, které jsou převážně metabolizovány CYP1A2 a které mají úzký terapeutický index (např. klozapin, tizanidin) platí stejná doporučení jako pro theofylin.

Další informace

Souběžné podávání deferasiroxi a antacid obsahujících hliník nebylo formálně studováno. Ačkoli má deferasirox nižší afinitu k hliníku ve srovnání s železem, není doporučeno užívat tablety deferasiroxi s antacidami obsahujícími hliník.

Souběžné podávání deferasiroxi s látkami se známým ulcerogenním potenciálem, jako jsou NSAID (včetně kyseliny salicylové ve vysokých dávkách), kortikosteroidy nebo perorální bisfosfonáty, může zvýšit riziko gastrointestinální toxicity (viz bod 4.4). Souběžné podávání deferasiroxi s antikoagulancii také může zvýšit riziko gastrointestinálního krvácení. Pokud je deferasirox kombinován s těmito látkami, je vyžadováno pečlivé klinické sledování.

Souběžné podávání deferasiroxi a busulfanu vedlo ke zvýšené expozici busulfanu (AUC), ale mechanismus interakce zůstává neobjasněn. Je-li to možné, má být provedeno vyhodnocení farmakokinetiky (AUC, clearance) testovací dávky busulfanu, aby bylo možné upravit dávkování.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání deferasiroxu během těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly určitou reprodukční toxicitu v dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Proto se preventivně doporučuje nepodávat přípravek Deferasirox Mylan v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Přípravek Deferasirox Mylan může snížit účinnost hormonální antikoncepce (viz bod 4.5). Ženám ve fertilním věku se doporučuje při užívání přípravku Deferasirox Mylan používat i další nebo alternativní nehormonální typ antikoncepce.

Kojení

Ve studiích na zvířatech bylo zjištěno, že deferasirox je rychle a ve značném rozsahu vylučován do mateřského mléka. Účinek na mláďata nebyl zjištěn. Není známo, zda je deferasirox vylučován do lidského mateřského mléka.

V průběhu podávání přípravku Deferasirox Mylan se kojení nedoporučuje.

Fertilita

Údaje o fertilitě u člověka nejsou známy. U zvířat nebyly nalezeny nežádoucí účinky na samčí nebo samičí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Deferasirox Mylan má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, u kterých se vyskytly závratě jako méně častý nežádoucí účinek, musí zvýšit opatrnost při řízení nebo obsluze strojů (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými během dlouhodobé léčby v období klinických studií s deferasiroxem dispergovatelné tablety byly u dospělých a pediatrických pacientů gastrointestinální poruchy (především nauzea, zvracení, průjem nebo bolesti břicha) a kožní vyrážka. Průjem je hlášen častěji u pediatrických pacientů ve věku od 2 do 5 let a u starších pacientů. Tyto nežádoucí účinky jsou závislé na dávce, jsou převážně mírné až středně závažné, obvykle přechodného charakteru a většinou vymizí dokonce i při pokračování léčby.

V klinických studiích se u cca 36 % pacientů vyskytlo v závislosti na dávce zvýšení sérového kreatininu, nicméně ve většině případů se hladina pohybovala v normálním rozmezí. Během prvního roku léčby bylo pozorováno snížení průměrné clearance kreatininu u pediatrických i u dospělých pacientů s beta talasemií a potransfuzním přetížením železem, dle záznamů však hodnoty v následujících letech léčby již dále neklesaly. Bylo hlášeno zvýšení jaterních aminotransferáz. Je doporučeno bezpečnostní sledování změn parametrů jaterních a ledvinových funkcí. Poruchy sluchu (zhoršení sluchu) a zraku (zákal oční čočky) jsou méně časté, nicméně pravidelné roční prohlídky jsou také doporučeny (viz bod 4.4).

Při užívání přípravku Deferasirox Mylan byly hlášeny závažné nežádoucí kožní reakce (SCARs) zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) a lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou seřazeny níže s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5

Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo:	Pancytopenie ¹ , trombocytopenie ¹ , zhoršení anémie ¹ , neutropenie ¹
Poruchy imunitního systému	
Není známo:	Hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktických reakcí a angioedému) ¹
Poruchy metabolismu a výživy	
Není známo:	Metabolická acidóza ¹
Psychiatrické poruchy	
Méně časté:	Úzkost, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolest hlavy
Méně časté:	Závrať
Poruchy oka	
Méně časté:	Katarakta, makulopatie
Vzácné:	Zánět zřetkového nervu
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté:	Hluchota
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté:	Bolest hrtanu
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Průjem, zácpa, zvracení, nauzea, bolest břicha, abdominální distenze, dyspepsie
Méně časté:	Gastrointestinální krvácení, žaludeční vřed (včetně mnohočetných vředů), duodenální vřed, gastritida
Vzácné:	Ezofagitida
Není známo:	Perforace GIT ¹ , akutní pankreatitida ¹
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté:	Zvýšená hladina aminotransferáz
Méně časté:	Hepatitida, cholelitiáza
Není známo:	Selhání jater ^{1,2}
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté:	Vyrážka, svědění
Méně časté:	Poruchy pigmentace
Vzácné:	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Není známo:	Stevensův-Johnsonův syndrom ¹ , hypersenzitivní vaskulitida ¹ , kopřivka ¹ , erythema multiforme ¹ , alopecie ¹ , toxická epidermální nekrolýza (TEN) ¹
Poruchy ledvin a močových cest	
Velmi časté:	Zvýšená hladina kreatininu v krvi
Časté:	Proteinurie
Méně časté:	Renální tubulární onemocnění ² (získaný Fanconiho syndrom), glykosurie
Není známo:	Akutní selhání ledvin ^{1,2} , tubulointericiální nefritida ¹ , nefrolitiáza ¹ , renální tubulární nekróza ¹

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: Horečka, otok, únava

- ¹ Nežádoucí účinky hlášené z postmarketingové zkušenosti. Tyto účinky jsou odvozeny ze spontánních hlášení, pro které není vždy možné zodpovědně stanovit četnost nebo příčinnou souvislost s léčivým přípravkem.
- ² Byly hlášeny závažné formy spojené se změnami vědomí v rámci hyperamonemické encefalopatie.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Žlučové kameny a s nimi spojené žlučníkové obtíže byly hlášeny u přibližně 2 % pacientů. Zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz bylo hlášeno jako nežádoucí účinek léku u 2 % pacientů. Zvýšení aminotransferáz vyšší než 10násobek horní hranice normálních hodnot naznačující hepatitidu bylo méně časté (0,3 %). Po uvedení deferasiroxu na trh byla, hlášena jaterní selhání, z nichž některá byla fatální (viz bod 4.4). V postmarketingovém období byly hlášeny případy metabolické acidózy. Většina těchto pacientů měla poruchu funkce ledvin, renální tubulopatii (Fanconiho syndrom), průjem nebo stavy, kdy je známou komplikací acidobazická nerovnováha (viz bod 4.4). Bez zjevných biliárních předpokladů se objevily případy závažné akutní pankreatitidy. Obdobně jako při léčbě jinými chelatačními přípravky, byla u pacientů léčených deferasiroxem méně často pozorována porucha slyšení tónů o vysoké frekvenci a zákaly čočky (časné katarakty) (viz bod 4.4).

Clearance kreatininu u potransfuzního přetížení železem

V retrospektivní metaanalýze 2 102 dospělých a pediatrických pacientů s beta-talasemií a potransfuzním přetížením železem léčených deferasiroxem dispergovatelné tablety ve dvou randomizovaných klinických studiích a čtyřech otevřených studiích až po dobu pěti let byl pozorován během prvního roku léčby průměrný pokles clearance kreatininu u dospělých pacientů 13,2 % (95 % CI: -14,4 % až -12,1 %; n = 935) a u pediatrických pacientů 9,9 % (95 % CI: -11,1 % až -8,6 %; n = 1 142). U 250 pacientů, kteří byli sledováni až po dobu pěti let nebyl pozorován další pokles průměrných hodnot clearance kreatininu.

Klinická studie u pacientů se syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí

V 1leté studii u pacientů se syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí a s přetížením železem (dispergovatelné tablety v dávce 10 mg/kg/den) patří mezi nejčastější nežádoucí účinky spojené se studijní medikací hlášené pacienty průjem (9,1 %), vyrážka (9,1 %) a nauzea (7,3 %). Abnormální hladiny sérového kreatininu byly hlášené u 5,5 % pacientů a clearance kreatininu u 1,8 % pacientů. Více jak dvojnásobné zvýšení hladin jaterních aminotransferáz oproti výchozímu stavu a jejich 5násobné převýšení horního limitu fyziologické hodnoty bylo hlášeno u 1,8 % pacientů.

Pediatrická populace

Ve dvou klinických studiích u pediatrických pacientů léčených deferasiroxem po dobu až 5 let nebylo zjištěno ovlivnění růstu a pohlavního vývoje (viz bod 4.4).

U pediatrických pacientů ve věku od 2 do 5 let je průjem hlášený častěji než u starších pacientů.

Renální tubulopatie byla hlášena především u dětí a dospívajících s beta-talasemií léčených deferasiroxem. Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno velké množství případů metabolické acidózy, která se vyskytla u dětí v rámci Fanconiho syndromu.

Zejména u dětí a u dospívajících byla hlášena akutní pankreatitida.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Časnými příznaky akutního předávkování jsou zažívací problémy jako je bolest břicha, průjem, nauzea a zvracení. Byly hlášeny případy poruch funkce jater a ledvin, včetně případů zvýšených hladin jaterních enzymů a kreatininu, s návratem k normě po ukončení léčby. Chybně podaná jednorázová dávka 90 mg/kg vedla k diagnóze Fanconioho syndromu, který ustoupil po léčbě.

Pro deferasirox neexistuje žádné specifické antidotum. Mohou být indikovány standardní postupy pro léčbu předávkování a symptomatická léčba dle klinické potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky tvořící cheláty se železem, ATC kód: V03AC03

Mechanismus účinku

Deferasirox je perorálně účinná chelatační látka, která je vysoce selektivní pro trojmocné železo. Je to trojvalné chelatační činidlo, které váže železo s vysokou afinitou v poměru 2 : 1. Deferasirox podporuje vylučování železa, a to převážně do stolice. Deferasirox má nízkou afinitu k zinku a mědi, a nepůsobí proto trvale nízké hladiny těchto kovů v séru.

Farmakodynamické účinky

V bilanční metabolické studii železa provedené u dospělých pacientů trpících thalosemií s nadměrnou zátěží organismu železem indukoval deferasirox (léková forma dispergovatelné tablety) v denních dávkách 10, 20 a 40 mg/kg v průměru čisté vyloučení železa 0,119; 0,329 resp. 0,445 mg Fe/kg tělesné hmotnosti a den.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie klinické účinnosti byly provedeny u deferasiroxu ve formě dispergovatelných tablet. V porovnání s lékovou formou deferasirox dispergovatelné tablety je dávka deferasirox potahované tablety o 30% nižší než deferasirox dispergovatelné tablety, zaokrouhlená na nejbližší celou tabletu (viz bod 5.2).

Deferasirox byl studován u 411 dospělých (ve věku ≥ 16 let) a 292 pediatrických pacientů (ve věku od 2 do < 16 let) s chronickým přetížením organismu železem v důsledku krevních transfuzí. Z pediatrických pacientů bylo 52 ve věku od 2 do 5 let. Mezi základní onemocnění, která vyžadovala transfuze, patřila beta-talasemie, srpkovitá anémie a jiné kongenitální a získané anémie (myelodysplastický syndrom, Diamond-Blackfanův syndrom, aplastická anémie a jiné velmi vzácné anémie).

Denní léčba deferasiroxem dispergovatelné tablety dávkami 20 a 30 mg/kg po dobu jednoho roku dospělým a pediatrickým pacientům s beta-talosemií, kteří dostávali často transfuze, měla za následek snížení indikátorů celkového železa v organismu; koncentrace železa v játrech byla v průměru snížena o 0,4 resp. 8,9 mg/g jater (suchá hmotnost biopticky získané tkáně), sérový feritin poklesl v průměru přibližně o 36 resp. 926 mikrogramů/l. Při těchto stejných dávkách byly poměry vyloučeného železa: příjmu železa 1,02 (udávající netto bilanci železa) resp. 1,67 (udávající hodnotu netto odstraněného železa). U pacientů s nadměrnou zátěží železem s jinými anémiemi vyvolal deferasirox podobné terapeutické odpovědi. Denní dávky 10 mg/kg (léková forma dispergovatelné tablety) po dobu jednoho roku by mohly udržovat hladinu železa v játrech a sérového feritinu a indukovat vyrovnanou bilanci

železa u pacientů dostávajících transfuze jen vzácně nebo těch, kteří dostávají výměnné transfuze. Sledování jednou měsíčně stanovených hodnot sérového feritinu odráží změny koncentrace železa v játrech a ukazuje, že trendy sérového feritinu mohou být použity k monitorování léčebné odpovědi. Omezené klinické údaje (29 pacientů s normální srdeční funkcí na počátku) získané při použití MRI naznačují, že při léčbě deferasiroxem v dávkách 10 až 30 mg/kg/den (léková forma dispergovatelné tablety) po dobu jednoho roku může také dojít ke snížení hladiny železa v srdci (v průměru MRI T2* bylo zvýšeno z 18,3 na 23,0 milisekundy).

Hlavní analýza pivotní srovnávací studie u 586 pacientů s beta-talasemií a přetížením železem způsobeným transfuzí neprokázala non-inferioritu deferasiroxu dispergovatelné tablety oproti deferoxaminu v analýze celkové populace pacientů. V post-hoc analýze této studie u podskupiny pacientů s koncentrací železa v játrech ≥ 7 mg Fe/g dw léčených deferasiroxem dispergovatelné tablety (20 a 30 mg/kg) nebo deferoxaminem (35 až ≥ 50 mg/kg) byla non-inferiorní kritéria dosažena. U pacientů s koncentrací železa v játrech < 7 mg Fe/g dw léčených deferasiroxem dispergovatelné tablety (5 a 10 mg/kg) nebo deferoxaminem (20 až 35 mg/kg) však non-inferiorita nebyla prokázána vzhledem k nerovnováze v dávkování obou chelatačních látek. Tato nerovnováha vznikla, protože pacientům léčeným deferoxaminem bylo dovoleno setrvat na původní podávané dávce, i když ta byla vyšší než dávka stanovená protokolem. Této pivotní studie se účastnilo 56 pacientů ve věku pod 6 let, z nichž 28 dostávalo deferasirox dispergovatelné tablety.

Z předklinických i klinických studií se zdá, že deferasirox dispergovatelné tablety je stejně účinný jako deferoxamin, pokud je používán v poměru dávek 2 : 1 (tj. dávka deferasiroxu dispergovatelné tablety je aritmetickou polovinou dávky deferoxaminu). Pro deferasirox potahované tablety platí poměr dávek 3 : 1 (tj. dávka deferasiroxu potahované tablety je aritmetickou jednou třetinou dávky deferoxaminu). Toto doporučené dávkování však nebylo v klinickém hodnocení prospektivně vyhodnoceno.

Dále, u pacientů s koncentrací železa v játrech ≥ 7 mg Fe/g dw s různými vzácnými anémiemi nebo srpkovitou anémií, deferasirox dispergovatelné tablety v dávce do 20 a 30 mg/kg způsobil pokles koncentrace železa v jaterní tkáni a sérového feritinu srovnatelný s poklesem u pacientů s beta-talasemií.

U 225 pacientů s MDS (nízce/středně riziková skupina 1) a potransfuzním přetížením železem byla provedena placebem kontrolovaná randomizovaná studie. Výsledky této studie naznačují pozitivní vliv deferasiroxu na přežití bez příhody (EFS, kombinovaný cíl složený z nefatální srdeční nebo jaterní příhody) a sérové koncentrace feritinu. Bezpečnostní profil odpovídal předchozím studiím u dospělých pacientů s MDS.

V 5leté observační studii, které se účastnilo 267 dětí ve věku 2 až < 6 let (v době náboru) s transfuzemi podmíněnou hemosiderózou léčených deferasiroxem nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnosti a snášenlivosti přípravku Deferasirox Mylan u pediatrických pacientů ve věku 2 až < 6 let oproti celkové dospělé či starší pediatrické populaci, včetně zvýšení hladiny sérového kreatininu $o > 33$ % při ≥ 2 po sobě jdoucích měřeních, někdy nad horní hranici normálního rozmezí (3,1 %) a hodnoty alanin-aminotransferázy (ALT) více než 5násobně převyšující horní hranici normálních hodnot (4,3 %). U 145 pacientů, kteří dokončili studii, byla hlášena jednotlivá měření zvýšených hodnot ALT u 20,0 % pacientů a aspartát aminotransferázy u 8,3 % pacientů.

V klinické studii týkající se bezpečnosti deferasiroxu potahované a dispergovatelné tablety bylo léčeno po dobu 24 týdnů 173 dospělých a pediatrických pacientů se syndromem talasemie závislé na podávání krevních transfuzí nebo s myelodysplastickým syndromem. Byl pozorován srovnatelný bezpečnostní profil pro potahované i pro dispergovatelné tablety.

U pacientů se syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí a s přetížením železem byla léčba deferasiroxem dispergovatelné tablety hodnocena v 1leté, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii. Studie porovnávala účinnost dvou různých režimů deferasiroxu dispergovatelné tablety (počáteční dávky 5 a 10 mg/kg/den, 55 pacientů v každé skupině) a srovnávací skupiny s placebem (56 pacientů). Do studie bylo zařazeno 145 dospělých a 21 pediatrických pacientů. Primárním parametrem účinnosti byla změna koncentrace železa v játrech

(LIC) od výchozího stavu po 12 měsících léčby. Jedním ze sekundárních parametrů účinnosti byla změna sérového feritinu mezi výchozím stavem a čtvrtým čtvrtletím. Při počáteční dávce 10 mg/kg/denně vedlo podávání deferasiroxu dispergovatelné tablety ke snížení parametrů celkové hladiny železa v těle. V průměru došlo ke snížení koncentrace železa v játrech o 3,80 mg Fe/g suché hmotnosti u pacientů léčených deferasiroxem dispergovatelné tablety (s počáteční dávkou 10 mg/kg/den) a zvýšení o 0,38 mg Fe/g suché hmotnosti u pacientů léčených placebem ($p < 0,001$). Sérový feritin v průměru poklesl o 222,0 $\mu\text{g/l}$ u pacientů léčených deferasiroxem dispergovatelné tablety (s počáteční dávkou 10 mg/kg/den) a vzrostl o 115 $\mu\text{g/l}$ u pacientů léčených placebem ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Deferasirox potahované tablety vykazuje vyšší biologickou dostupnost v porovnání s deferasiroxem dispergovatelné tablety. Po úpravě síly byla léková forma potahovaná tableta (síla 360 mg) ekvivalentní k deferasiroxu dispergovatelné tablety (síla 500 mg), s ohledem na průměr plochy pod křivkou koncentrace léčiva v krvi (AUC), za podmínek nalačno. C_{max} se zvýšila o 30 % (90 % CI: 20,3 % – 40,0 %); nicméně analýza klinické expozice/odpovědi neprokázala klinicky významné účinky uvedeného navýšení.

Absorpce

Deferasirox (léková forma dispergovatelné tablety) je absorbován po perorálním podání a střední doba (medián) k dosažení maximální koncentrace v plazmě (t_{max}) je přibližně 1,5 až 4 hodiny. Absolutní biologická dostupnost (AUC) deferasiroxu (léková forma dispergovatelné tablety) je v porovnání s intravenózní dávkou přibližně 70 %. Absolutní biologická dostupnost potahovaných tablet nebyla stanovena. Biologická dostupnost deferasiroxu ve formě potahovaných tablet byla o 36 % vyšší než u lékové formy dispergovatelné tablety.

Ze studie zkoumající vliv potravy, zahrnující podávání potahovaných tablet zdravým dobrovolníkům za podmínek nalačno a dále v kombinaci s potravou s nízkým obsahem tuku (obsahu tuku < 10 % kalorií) nebo s vysokým obsahem tuku (obsah tuku > 50 % kalorií), se zjistilo, že AUC a C_{max} se mírně snížily u jídla s nízkým obsahem tuku (o 11 % resp. 16 %). Po tučném jídle došlo naopak ke zvýšení AUC a C_{max} (o 18 % resp. 29 %). Zvýšení C_{max} v důsledku změny v lékové formě a v důsledku vlivu tučného jídla může být aditivní, a proto se doporučuje užívat potahované tablety buď na lačný žaludek, nebo pouze s lehkým jídlem.

Distribuce

Deferasirox je silně vázán na plazmatické proteiny (99 %), téměř výlučně na sérový albumin, a má malý distribuční objem, u dospělých přibližně 14 litrů.

Biotransformace

Hlavní metabolickou cestou deferasiroxu je glukuronidace s následným vylučováním do žluči. Ve střevě dochází pravděpodobně k dekonjugaci glukuronidů a následné reabsorpci (enterohepatální oběh), ve studii se zdravými dobrovolníky mělo podávání kolestyraminu po podání jedné dávky deferasiroxu za následek 45 % pokles expozice deferasiroxu (AUC).

Glukuronidace deferasiroxu probíhá převážně za účasti UGT1A1 a v menším rozsahu UGT1A3. Metabolismus deferasiroxu katalyzovaný cytochromem CYP450 (oxidativní) je u lidí minimální (přibližně 8 %). Inhibice metabolismu deferasiroxu hydroxyureou nebyla *in vitro* pozorována.

Eliminace

Deferasirox a jeho metabolity jsou primárně vylučovány stolicí (84 % dávky). Vylučování deferasiroxu ledvinami je minimální (8 % dávky). Průměrný eliminační poločas ($t_{1/2}$) se pohybuje

v rozmezí 8 až 16 hodin. Na vylučování deferasiroxu žlučí se podílejí transportéry MRP2 a MXR (BCRP).

Linearita/nelinearita

C_{max} a AUC_{0-24h} deferasiroxu stoupá přibližně lineárně s dávkou za podmínek rovnovážného stavu. Při opakovaném podávání se expozice zvyšuje kumulacním faktorem 1,3 až 2,3.

Charakteristiky u pacientů

Pediatrickí pacienti

Celková expozice deferasiroxem u dospívajících (12 až ≤ 17 let) a dětí (2 až < 12 let) po jednorázovém podání a opakovaných dávkách byla nižší než u dospělých pacientů. U dětí mladších než 6 let byla expozice přibližně o 50 % nižší než u dospělých. Vzhledem k tomu, že dávkování je upravováno individuálně podle terapeutické odpovědi, nedá se očekávat, že by toto zjištění mělo klinické důsledky.

Pohlaví

Ženy mají středně nižší zdánlivou clearance (o 17,5 %) deferasiroxu ve srovnání s muži. Vzhledem k tomu, že dávkování je upravováno individuálně podle terapeutické odpovědi, nedá se očekávat, že by toto zjištění mělo klinické důsledky.

Starší pacienti

U starších pacientů (65 let a více) nebyla farmakokinetika deferasiroxu studována.

Porucha funkce ledvin a jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla farmakokinetika deferasiroxu studována. Zvýšením hladin aminotransferáz až do pětinasobku horní hranice normálu nebyla farmakokinetika deferasiroxu ovlivněna.

V klinickém hodnocení s jednotlivými dávkami 20 mg/kg deferasiroxu dispergovatelné tablety byla v porovnání se subjekty s normální funkcí jater průměrná expozice zvýšena o 16 % u subjektů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) a o 76 % u subjektů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B). Průměrná hodnota C_{max} deferasiroxu u subjektů s lehkou nebo středně závažnou poruchou funkce jater byla zvýšena o 22 %. U jednoho subjektu se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) byla expozice zvýšena 2,8násobně (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Hlavními nálezy byla renální toxicita a zákal oční čočky (katarakta). Podobné nálezy byly pozorovány u novorozenců a nedospělých zvířat. Renální toxicita je dávana do souvislosti především s nedostatkem železa u zvířat, která před podáním přípravku nebyla vystavena nadměrné zátěži železem.

Testy genotoxicity byly *in vitro* negativní (Amesův test, test chromozomální aberace), zatímco deferasirox *in vivo* vyvolával při letální dávce u potkanů, kteří nebyli vystaveni zátěži železem, tvorbu mikronukleolů v kostní dřeni, avšak nikoli v játrech. Žádný takovýto účinek nebyl pozorován u potkanů s předchozí zátěží železem. Když byl deferasirox aplikován potkanům po dobu 2 let a transgenickým p53+/- heterozygotním myším po dobu 6 měsíců, nebyl kancerogenní.

Potenciál reprodukční toxicity byl hodnocen u potkanů a králíků. Deferasirox nebyl teratogenní, ale při vysokých dávkách, které byly vysoce toxické pro samice potkanů bez nadměrné zátěže železem, vyvolal zvýšený výskyt změn skeletu a mrtvě narozených mláďat. Deferasirox neměl jiné účinky na fertilitu nebo reprodukci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokryсталická celulóza
Krosповidon (typ A)
Povidon (K30)
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Poloxamer (P188)

Potahová vrstva tablety:

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E 171)
Indigo karmínové hliníkové jezero (E132)
Makrogol/PEG (6000)
Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Číré průhledné PVC/PVDC/Al blistry obsahující 30 nebo 90 potahovaných tablet a blistry s jednotkovou dávkou 30 × 1 tableta.

Deferasirox Mylan 360 mg potahované tablety je k dispozici také v blistrovém balení po 300 tabletách.

Bílá HDPE lahvička s bílým neprůhledným polypropylenovým (PP) šroubovacím uzávěrem s hliníkovým těsněním obsahující 90 nebo 300 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Deferasirox Mylan 90 mg potahované tablety

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 potahované tablety

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 potahované tablety

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. září 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
2900 Komarom
MAĎARSKO

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Deferasirox Mylan na trh v každém členském státě je držitel rozhodnutí o registraci povinen se dohodnout na obsahu a formě vzdělávacího programu, včetně komunikačních médií, distribučních způsobů a na případných dalších aspektech programu, ve spolupráci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL).

Podstatou vzdělávacího programu je informovat zdravotnické pracovníky a pacienty, a tím minimalizovat riziko:

- Nesprávného dávkování a biologického monitorování,
- Chyb v medikaci z důvodu přechodu mezi jednotlivými lékovými formami dostupnými na trhu od různých MAH (dispergovatelné tablety a potahované tablety/granule).

Držitel rozhodnutí o registraci je povinen zajistit, aby v každém členském státě, kde bude přípravek Deferasirox Mylan uveden na trh, byly všem pacientům (užívajícím přípravek Deferasirox Mylan) i zdravotnickým pracovníkům, kteří budou předepisovat a vydávat přípravek Deferasirox Mylan, poskytnuty s tímto vzdělávacím balíčkem:

- Vzdělávací materiály pro lékaře
- Informační balíček pro pacienta

Další pravidelné informace budou poskytnuty po uvedení přípravku na trh, a to zejména v případě, že dojde k podstatným bezpečnostním změnám v informacích o přípravku vedoucím k aktualizaci vzdělávacích materiálů.

Informace pro lékaře musí obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příručku pro zdravotnické pracovníky

Příručka pro zdravotnické pracovníky musí obsahovat následující klíčové prvky:

- Popis lékových forem deferasiroxu dostupných na trhu (dispergovatelné tablety, potahované tablety a granule)
 - Rozdílné dávkovací režimy
 - Rozdílné způsoby podání
 - Převodní tabulka dávek při přechodu z jedné lékové formy na druhou
- Doporučené dávkování a pravidla pro zahájení léčby
- Nutnost monitorovat sérový feritin měsíčně
- Informaci, že deferasirox způsobuje u některých pacientů zvýšení sérového kreatininu
 - Nutnost monitorovat sérový kreatinin
 - Dvakrát před zahájením léčby
 - Každý týden během prvního měsíce po zahájení léčby nebo při změně léčby
 - Dále jednou měsíčně
 - Nutnost snížit dávku o 10 mg/kg, pokud sérový kreatinin vzroste:
 - Dospělí: > 33% nad výchozí hodnotu a clearance kreatininu klesne pod spodní hranici normálu < LLN (90 ml/min)
 - Děti: buď vzestup nad horní hranici normálu > ULN nebo pokles clearance kreatininu pod < LLN při dvou po sobě jdoucích návštěvách
 - Nutnost přerušit léčbu po snížení dávky, pokud sérový kreatinin stoupá:
 - Dospělí a děti: zůstává o > 33% nad výchozí hodnotou nebo clearance kreatininu je nižší než < LLN (90 ml/min)
 - Nutnost zvážit biopsii ledvin:
 - Je-li sérový kreatinin zvýšen a byla-li zjištěna další abnormalita (např. proteinurie, známky Fanconiho syndromu)

- Důležitost měření clearance kreatininu
- Stručný přehled metod pro měření clearance kreatininu
- Informaci o možném zvýšení sérových aminotransferáz vyskytujícím se u pacientů léčených přípravkem Deferasirox Mylan
 - Nutnost stanovení jaterních funkčních testů před léčbou a poté v měsíčních intervalech nebo častěji, je-li to klinicky indikováno
 - Nepředepisovat pacientům s preexistujícím onemocněním jater
 - Nutnost přerušit léčbu, zjistí-li se persistující nebo progresivní zvýšení jaterních enzymů
- Nutnost ročního vyšetření sluchu a zraku
- Nutnost pomocné tabulky zdůrazňující stanovení sérového kreatininu před léčbou, clearance kreatininu, proteinurie, jaterních enzymů, feritinu, jako:

Před zahájením léčby	
Sérový kreatinin ve Dni – X	Hodnota 1
Sérový kreatinin ve Dni – Y	Hodnota 2

X a Y jsou dny (které je nutno určit), kdy je nutno provést stanovení před zahájením léčby.

- Varování před rizikem nadměrné chelatace a nutnosti pečlivého sledování hladin sérového feritinu a funkce ledvin a jater.
- Pravidla pro úpravu dávkování a přerušování léčby při dosažení cílových hodnot sérového feritinu a železa v játrech.
- Doporučení pro léčbu pacientů se syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí (NTDT):
 - Informace o tom, že pro NTDT pacienty je doporučen pouze jeden cyklus léčby
 - Upozornění o nezbytnosti pečlivého sledování koncentrací železa v játrech a feritinu v séru u pediatrické populace
 - Upozornění na bezpečnostní důsledky dlouhodobé léčby u pediatrické populace

Informační balíček pro pacienta má obsahovat:

- Příbalovou informaci pro pacienta
- Příručku pro pacienta

Příručka pro pacienta musí zahrnovat následující klíčové informace:

- Informaci o nutnosti pravidelného sledování sérového kreatininu, clearance kreatininu, proteinurie, jaterních enzymů, feritinu
- Informaci, že může být požadována biopsie ledvin, pokud se vyskytnou závažné abnormality ledvin
- Dostupnost různých lékových forem (dispergovatelné tablety, potahované tablety a granule) a hlavní rozdíly u těchto forem (tj. odlišné dávkování, druhy způsobů podání zejména v kombinaci s jídlem)

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA (BLISTR A LAHVIČKA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Deferasirox Mylan 90 mg potahované tablety
deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 90 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta (tableta)

[Blistry]

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

[Jednodávkové blistry]

30 × 1 potahovaná tableta

[Lahvičky]:

90 potahovaných tablet

300 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

deferasirox mylan 90 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA (BLISTR A LAHVIČKA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Deferasirox Mylan 180 mg potahované tablety
deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 180 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta (tableta)

[Blistry]

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

[Jednodávkové blistry]

30 × 1 potahovaná tableta

[Lahvičky]

90 potahovaných tablet

300 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

deferasirox mylan 180 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA (BLISTR A LAHVIČKA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Deferasirox Mylan 360 mg potahované tablety
deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 360 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta (tableta)

[Blistry]

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

300 potahovaných tablet

[Jednodávkové blistry]

30 × 1 potahovaná tableta

[Lahvičky]

90 potahovaných tablet

300 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

deferasirox mylan 360 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Deferasirox Mylan 90 mg potahované tablety
deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 90 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta (tableta)

90 potahovaných tablet
300 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Deferasirox Mylan 180 mg potahované tablety
deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 180 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta (tableta)

90 potahovaných tablet
300 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Deferasirox Mylan 360 mg potahované tablety
deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 360 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta (tableta)

90 potahovaných tablet
300 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Deferasirox Mylan 90 mg potahované tablety
deferasiroxum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Ltd

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Deferasirox Mylan 180 mg potahované tablety
deferasiroxum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Ltd

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Deferasirox Mylan 360 mg potahované tablety
deferasiroxum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Ltd

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Deferasirox Mylan 90 mg potahované tablety
Deferasirox Mylan 180 mg potahované tablety
Deferasirox Mylan 360 mg potahované tablety
deferasiroxum

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Deferasirox Mylan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Deferasirox Mylan užívat
3. Jak se přípravek Deferasirox Mylan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Deferasirox Mylan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Deferasirox Mylan a k čemu se používá

Co je přípravek Deferasirox Mylan

Přípravek Deferasirox Mylan obsahuje léčivou látku nazývanou deferasirox. Je to chelátor železa, což je přípravek používaný k odstranění nadměrného množství železa z organismu (nazýváno také nadměrná zátěž železem). Vychytává a odstraňuje nadbytek železa, který se poté vylučuje převážně stolicí.

K čemu se přípravek Deferasirox Mylan používá

Opakované krevní transfuze mohou být nezbytné u pacientů s různými typy anémie (chudokrevnosti), např. talasemií, srpkovitou anémií nebo myelodysplastickým syndromem (MDS). Opakované krevní transfuze však mohou být příčinou nadměrného ukládání železa. Je to proto, že krev obsahuje železo a Vaše tělo neumí přirozeným způsobem odstraňovat přebytek železa, který dostáváte při krevních transfuzích. U pacientů se syndromy talasemie nezávislými na podávání krevních transfuzí může v průběhu času také dojít k přetížení železem, a to především v důsledku zvýšeného vstřebávání železa z potravy v reakci na nízký počet krevních buněk. Časem může nadbytek železa poškodit důležité orgány, např. játra a srdce. Léčivé přípravky nazývané *chelátory železa* jsou používány k odstranění nadbytku železa a ke snížení rizika, že tento nadbytek železa způsobí poškození orgánů.

Přípravek Deferasirox Mylan se používá k léčbě dlouhodobé nadměrné zátěže železem způsobené častými krevními transfuzemi u pacientů s beta-talasemií major ve věku 6 let a starších.

Přípravek Deferasirox Mylan se také používá k léčbě dlouhodobé nadměrné zátěže železem, je-li léčba deferoxaminem kontraindikována nebo není vhodná, u pacientů s beta-talasemií major s nadměrnou zátěží železem způsobenou občasnými krevními transfuzemi, u pacientů s jinými typy anémií a u dětí ve věku 2 až 5 let.

Přípravek Deferasirox Mylan se také používá k léčbě pacientů ve věku od 10 let s přetížením železem souvisejícím se syndromy talasemie, kteří však nejsou závislí na transfuzích a léčba deferoxaminem je u nich kontraindikována nebo nevhodná.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Deferasirox Mylan užívat

Neužívejte přípravek Deferasirox Mylan

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku deferasirox nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud se Vás toto týká, **řekněte to svému lékaři dříve, než začnete Deferasirox Mylan užívat**. Jestliže si myslíte, že můžete být alergický(á), požádejte svého lékaře o radu.
- jestliže trpíte středně závažným až závažným onemocněním ledvin.
- jestliže v současnosti užíváte jakýkoli jiný chelátor železa.

Přípravek Deferasirox Mylan se nedoporučuje

- pokud máte pokročilé stadium myelodysplastického syndromu (MDS: snížená tvorba krevních buněk v kostní dřeni) nebo pokročilý stav zhoubného nádorového onemocnění.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Deferasirox Mylan se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže trpíte onemocněním ledvin nebo jater.
- jestliže máte srdeční potíže způsobené přetížením železem.
- jestliže zpozorujete významné snížení množství moči (příznak problémů s ledvinami).
- jestliže se u Vás objeví závažná vyrážka, nebo obtíže při dýchání a závrať nebo otoky, hlavně obličej a hrdla (známky závažné alergické reakce, viz též bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže zpozorujete kombinaci kterýchkoli z následujících příznaků: vyrážka, zarudnutí kůže, puchýřky v oblasti rtů, očí nebo ústní dutiny, olupování kůže, vysoká horečka, příznaky podobné chřipce, zvětšené lymfatické uzliny (známky závažné kožní reakce, viz též bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže zpozorujete kombinaci ospalosti, bolesti v horní pravé části břicha, zežloutnutí kůže, očního bělma a tmavou moč (známky problémů s játry).
- jestliže zpozorujete potíže s přemýšlením, pamatováním informací nebo řešením problémů, jste méně ostražití nebo bdělí nebo se cítíte velmi ospalí a bez energie (známky vysoké hladiny amoniaku ve Vaší krvi, které mohou být spojeny s problémy s játry nebo ledvinami, viz též bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže zvracíte krev a/nebo máte tmavou stolicí.
- jestliže máte časté bolesti břicha, především po jídle nebo po užití přípravku Deferasirox Mylan.
- jestliže Vás často pálí žába.
- pokud máte ve Vašich krevních testech nízký počet krevních destiček nebo bílých krvinek.
- jestliže máte rozmazané vidění.
- jestliže máte průjem nebo zvracíte.

Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, řekněte to okamžitě svému lékaři.

Sledování léčby přípravkem Deferasirox Mylan

Během léčby Vám budou prováděny pravidelné testy krve a moči. Testy budou sledovat množství železa ve Vašem těle (hladinu *feritinu* v krvi) za účelem zjištění účinku léčby přípravkem Deferasirox Mylan. Testy budou také monitorovat funkci Vašich ledvin (hladinu kreatininu v krvi, přítomnost bílkovin v moči) a jaterní funkce (hladinu aminotransferáz v krvi). Váš lékař může požadovat, abyste podstoupil(a) biopsii ledvin, jestliže má podezření na závažné poškození ledvin. Můžete podstoupit také MRI (vyšetření pomocí magnetické rezonance) k určení množství železa v játrech. Váš lékař bude brát v úvahu výsledky těchto testů při rozhodování o nejhodnější dávce přípravku Deferasirox Mylan a také při rozhodování o tom, kdy máte přípravek Deferasirox Mylan přestat užívat.

Jako preventivní opatření bude každoročně během léčby prováděno vyšetření zraku a sluchu.

Další léčivé přípravky a přípravek Deferasirox Mylan

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Především to zahrnuje:

- jiné chelátory železa, které se nesmí užívat spolu s přípravkem Deferasirox Mylan,
- antacida (léky užívané k léčbě pálení žáhy) obsahující hliník, které se nesmějí užívat v tutéž denní dobu jako Deferasirox Mylan,

- cyklosporin (užívaný k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu tělem nebo jiných onemocnění jako revmatoidní artritida - zánět kloubů nebo atopická dermatitida – zánět kůže),
- simvastatin (užívaný ke snížení hladiny cholesterolu),
- určité léky proti bolesti nebo protizánětlivé léky (např. kyselinu acetylsalicylovou, ibuprofen, kortikosteroidy),
- perorální bisfosfonáty (užívané k léčbě osteoporózy),
- antikoagulantia (užívané k prevenci nebo léčbě krevních sraženin),
- hormonální antikoncepční přípravky (léky proti otěhotnění),
- bepridil, ergotamin (používaný k léčbě srdečních problémů a migrény),
- repaglinid (užívaný k léčbě cukrovky),
- rifampicin (užívaný k léčbě tuberkulózy),
- fenytoin, fenobarbital, karbamazepin (používané k léčbě epilepsie),
- ritonavir (užívaný k léčbě infekce virem HIV),
- paklitaxel (lék k léčbě rakoviny),
- theofylin (užívaný k léčbě respiračních onemocnění jako je astma),
- klozapin (užívaný k léčbě psychiatrických poruch jako je schizofrenie),
- tizanidin (užívaný k uvolnění napětí kosterního svalstva),
- kolestyramin (užívaný ke snížení hladiny cholesterolu v krvi),
- busulfan (užívaný k přípravě před transplantací s cílem zničit původní kostní dřeň),
- midazolam (užívaný k léčbě úzkosti a/nebo při potížích se spánkem).

Za účelem sledování krevních hladin některých výše uvedených léků mohou být nutná doplňující vyšetření.

Starší pacienti (ve věku 65 let a více)

Přípravek Deferasirox Mylan mohou užívat lidé ve věku 65 let a starší ve stejné dávce jako ostatní dospělí. U starších pacientů se může projevit více nežádoucích účinků (zejména průjem) než u pacientů mladších. U starších pacientů má lékař pozorně sledovat výskyt nežádoucích účinků, které mohou vyžadovat úpravu dávkování.

Děti a dospívající

Přípravek Deferasirox Mylan mohou užívat děti a dospívající, kteří jsou léčeni pravidelnými krevními transfuzemi, ve věku od 2 let a děti a dospívající, kteří nejsou léčeni pravidelnými krevními transfuzemi, ve věku od 10 let. Protože děti rostou, lékař bude upravovat dávku.

Přípravek Deferasirox Mylan není vhodný pro děti do 2 let.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek Deferasirox Mylan se nedoporučuje užívat během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Pokud v současné době užíváte hormonální antikoncepci k zabránění otěhotnění, je vhodné používat i další nebo jiný typ antikoncepce (např. kondom), protože přípravek Deferasirox Mylan může snižovat účinnost hormonální antikoncepce.

Během léčby přípravkem Deferasirox Mylan se nedoporučuje kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Jestliže máte po užití přípravku Deferasirox Mylan pocit závratě, neřidte dopravní prostředek nebo neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje do doby, než se cítíte opět normálně.

Přípravek Deferasirox Mylan obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Deferasirox Mylan užívá

Léčba přípravkem Deferasirox Mylan bude sledována lékařem se zkušenostmi s léčbou nadměrné zátěže železem způsobené krevními transfuzemi.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik máte užívat přípravku Deferasirox Mylan

Dávka přípravku Deferasirox Mylan je odvozená od tělesné hmotnosti každého pacienta. Váš lékař vypočítá dávku podle Vaší potřeby a řekne Vám, kolik tablet máte užívat každý den.

- Obvyklá denní dávka přípravku Deferasirox Mylan potahované tablety při zahájení léčby je 14 mg na kilogram tělesné hmotnosti u pacientů dostávajících pravidelné krevní transfuze. Lékař Vám může doporučit, podle Vaší individuální potřeby, vyšší nebo nižší úvodní dávku.
- Obvyklá denní dávka přípravku Deferasirox Mylan potahované tablety při zahájení léčby u pacientů nedostávajících pravidelné krevní transfuze je 7 mg na kilogram tělesné hmotnosti.
- Podle Vaší léčebné odpovědi může lékař později upravit Vaši léčbu na vyšší nebo nižší dávku.

Maximální doporučená denní dávka přípravku Deferasirox Mylan potahované tablety je:

- 28 mg na kilogram tělesné hmotnosti u pacientů dostávajících pravidelné krevní transfuze,
- 14 mg na kilogram tělesné hmotnosti u dospělých pacientů nedostávajících pravidelné krevní transfuze,
- 7 mg na kilogram tělesné hmotnosti u dětí a dospívajících pacientů nedostávajících pravidelné krevní transfuze.

Deferasirox je k dispozici také v lékové formě „dispergovatelné tablety“. Pokud přecházíte z dispergovatelných tablet na potahované tablety, je nezbytná úprava dávkování.

Kdy máte přípravek Deferasirox Mylan užívat

- Přípravek Deferasirox Mylan užívejte jednou denně, každý den přibližně ve stejnou denní dobu, a zapijte dostatečným množstvím vody.
 - Přípravek Deferasirox Mylan potahované tablety užívejte buď nalačno, nebo s lehkým jídlem.
- Užívání přípravku Deferasirox Mylan ve stejnou dobu každý den Vám také pomůže zapamatovat si, kdy si máte vzít tabletu léku.

Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety přípravku Deferasirox Mylan potahované tablety, je možné tablety rozdrtit a podat celou dávku zamíchanou v potravě, např. v jogurtu nebo v jablečném pyré (čisté jablko). Potrava s dávkou má být ihned a zcela spotřebována. Neukládejte ji pro pozdější použití.

Jak dlouho budete přípravek Deferasirox Mylan užívat

Přípravek Deferasirox Mylan užívejte každý den tak dlouho, jak Vám řekne lékař. Léčba je dlouhodobá, trvá měsíce nebo roky. Váš lékař bude pravidelně sledovat Váš zdravotní stav, aby kontroloval, zda má léčba požadovaný účinek (viz také bod 2: „Sledování léčby přípravkem Deferasirox Mylan“).

Jestliže máte dotaz, jak dlouho budete přípravek Deferasirox Mylan užívat, zeptejte se svého lékaře.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Deferasirox Mylan, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho přípravku Deferasirox Mylan, nebo pokud někdo jiný náhodou užil Vaše tablety, ihned kontaktujte svého lékaře nebo se dostavte do nemocnice pro radu. Ukažte lékaři Vaše balení léku. Okamžitý lékařský zákrok může být v této situaci nezbytný. Mohou se objevit příznaky jako je bolest břicha, průjem, pocit na zvracení, zvracení a problémy s ledvinami nebo játry, které mohou být závažné.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Deferasirox Mylan

Jestliže jste vynechal(a) dávku, vezměte si ji, jakmile si v příslušný den vzpomenete. Další dávku si vezměte tak, jak lék pravidelně užíváte. Nezdvojnásobujte následující dávku příští den, abyste nahradil(a) vynechanou/é tabletu/y.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Deferasirox Mylan

Přípravek Deferasirox Mylan nepřestávejte užívat, dokud Vám to lékař neřekne. Pokud přípravek přestanete užívat, nebude dále nadbytek železa odstraňován z Vašeho těla (viz také bod výše „Jak dlouho budete přípravek Deferasirox Mylan užívat“).

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků jsou mírné až středně závažné a obvykle vymizí po několika dnech až týdnech léčby.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat okamžité lékařské ošetření.

Tyto nežádoucí účinky jsou méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí) nebo vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí).

- Jestliže se u Vás objeví závažná vyrážka nebo obtíže s dýcháním a závrať nebo otoky, zejména obličej a hrdla (známky závažné alergické reakce),
- jestliže zpozorujete kombinaci kterýchkoli z následujících příznaků: vyrážka, zarudnutí kůže, puchýřky v oblasti rtů, očí nebo úst, olupování kůže, vysoká horečka, příznaky podobné chřipce, zvětšené lymfatické uzliny (známky závažné kožní reakce),
- jestliže zpozorujete významné snížení množství moči (známka problémů s ledvinami),
- jestliže zpozorujete kombinaci ospalosti, bolesti v horní pravé části břicha, zežloutnutí kůže nebo očního bělma a tmavou moč (známky problémů s játry),
- jestliže zpozorujete potíže s přemýšlením, pamatováním informací nebo řešením problémů, jste méně ostražití nebo bdělí nebo se cítíte velmi ospalí a bez energie (známky vysoké hladiny amoniaku ve Vaší krvi, které mohou být spojeny s problémy s játry nebo ledvinami a vedou ke změně funkce mozku),
- jestliže zvracíte krev a/nebo máte tmavou stolici,
- jestliže máte časté bolesti břicha, především po jídle nebo po užití přípravku Deferasirox Mylan,
- jestliže Vás často pálí žába,
- jestliže zpozorujete částečnou ztrátu zraku,
- jestliže trpíte silnou bolestí v horní části břicha (zánět slinivky břišní),

přestaňte užívat tento lék a řekněte to ihned svému lékaři.

Některé nežádoucí účinky by se mohly stát závažnými.

Tyto nežádoucí účinky jsou méně časté.

- Pokud se u Vás objeví rozmazané nebo zamlžené vidění,
- Pokud u Vás dojde ke zhoršení sluchu,

řekněte to svému lékaři, co nejdříve to je možné.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- Poruchy ve funkčních testech ledvin.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Poruchy zažívání, např. pocit na zvracení, zvracení, průjem, bolest břicha, nadýmání, zácpa, porucha trávení
- Vyrážka
- Bolest hlavy
- Neobvyklé výsledky funkčních testů jater

- Svědění
 - Neobvyklé výsledky testů moči (bílkovina v moči)
- Pokud je kterýkoli z těchto projevů závažný, řekněte to svému lékaři.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Závrať
- Horečka
- Bolest v krku
- Otoky horních nebo dolních končetin
- Změny zabarvení kůže
- Úzkost
- Poruchy spánku
- Únava

Pokud je kterýkoli z těchto projevů závažný, řekněte to svému lékaři.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

- Snížení počtu buněk zapojených do krevní srážlivosti (trombocytopenie), počtu červených krvinek (zhoršení anémie), počtu bílých krvinek (neutropenie) nebo počtu všech typů krevních buněk (pancytopenie)
- Padání vlasů
- Ledvinové kameny
- Snížený výdej moči
- Proděravění stěny žaludku nebo střeva, což může být bolestivé a způsobit pocit na zvracení
- Silná bolest horní části břicha (zánět slinivky břišní)
- Abnormální hladina kyseliny v krvi

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Deferasirox Mylan uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neužívejte přípravek Deferasirox Mylan, pokud si všimnete poškození nebo známek manipulace s přípravkem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Deferasirox Mylan obsahuje

Léčivou látkou je deferasiroxum.

- Jedna potahovaná tableta přípravku Deferasirox Mylan 90 mg obsahuje deferasiroxum 90 mg.
- Jedna potahovaná tableta přípravku Deferasirox Mylan 180 mg obsahuje deferasiroxum 180 mg.
- Jedna potahovaná tableta přípravku Deferasirox Mylan 360 mg obsahuje deferasiroxum 360 mg.

Dalšími složkami jsou mikrokrystalická celulóza, krospovidon, povidon, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý a poloxamer. Potahová vrstva tablety obsahuje: hypromelosa, oxid titaničitý (E 171), makrogol/PEG (6000), mastek indigo karmínové hliníkové jezero (E132).

Jak přípravek Deferasirox Mylan vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Deferasirox Mylan je dodáván ve formě potahovaných tablet.

- Deferasirox Mylan 90 mg potahované tablety jsou potahované bikonvexní tablety modré barvy, upravené do tvaru tobolky s vyraženým textem „M“ na jedné straně a „DF“ na straně druhé.
- Deferasirox Mylan 180 mg potahované tablety jsou potahované bikonvexní tablety modré barvy, upravené do tvaru tobolky s vyraženým textem „M“ na jedné straně a „DF 1“ na straně druhé.
- Deferasirox Mylan 360 mg potahované tablety jsou potahované bikonvexní tablety modré barvy, upravené do tvaru tobolky s vyraženým textem „M“ na jedné straně a „DF 2“ na straně druhé.

Přípravek Deferasirox Mylan je k dispozici ve formě čirých průhledných PVC/PVdC/Al blistrů obsahujících 30 nebo 90 potahovaných tablet, v jednodávkovém blistru po 30 tabletách a v bílých plastových lahvičkách s bílým neprůhledným šroubovacím uzávěrem s hliníkovým těsněním obsahujících 90 a 300 tablet.

Přípravek Deferasirox Mylan 360 mg potahované tablety je k dispozici také v blistrech po 300 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
Komárom 2900
Maďarsko

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.
Tel.: + 420 222 004 400

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatriis 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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS
Tlf: +47 66 75 33 00

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 18711600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.