|  |
| --- |
| See dokument on ravimi Deferasirox Mylan heakskiidetud ravimiteave, milles  kuvatakse märgituna pärast eelmist menetlust tehtud muudatused, mis mõjutavad ravimiteavet (EMEA/H/C/005014/R/0013).  Lisateave on Euroopa Ravimiameti veebilehel:  <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/deferasirox-mylan> |

**I LISA**

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Deferasirox Mylan 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Deferasirox Mylan 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Deferasirox Mylan 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1. **KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Deferasirox Mylan 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg deferasiroksi.

Deferasirox Mylan 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 180 mg deferasiroksi.

Deferasirox Mylan 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 360 mg deferasiroksi.

INN. *deferasiroxum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

1. **RAVIMVORM**

Õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid)

Deferasirox Mylan 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinine, õhukese polümeerikattega, kapslisarnase kujuga kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on pimetrükis „“ ja teisel küljel on „DF“.

Tableti ligikaudsed mõõdud on 10,00 mm x 4,5 mm.

Deferasirox Mylan 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinine, õhukese polümeerikattega, kapslisarnase kujuga kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on pimetrükis „“ ja teisel küljel on „DF 1“.

Tableti ligikaudsed mõõdud on 12,8 mm x 6,00 mm.

Deferasirox Mylan 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinine, õhukese polümeerikattega, kapslisarnase kujuga kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on pimetrükis „“ ja teisel küljel on „DF 2“.

Tableti ligikaudsed mõõdud on 17 mm x 6,7 mm.

1. **KLIINILISED ANDMED**
   1. **Näidustused**

Deferasirox Mylan on näidustatud sagedastest vereülekannetest (erütrotsüütide mass ≥ 7 ml/kg kuus) tingitud raua kroonilise ülekoormuse raviks raske beetatalasseemiaga patsientidel alates 6 aasta vanusest.

Deferasirox Mylan on näidustatud ka vereülekannetest tingitud raua kroonilise ülekoormuse raviks, kui ravi deferoksamiiniga on vastunäidustatud või ebapiisav, järgmistel patsiendirühmadel:

- sagedastest vereülekannetest (erütrotsüütide mass ≥ 7 ml/kg kuus) tingitud raua ülekoormuse raviks 2...5‑aastastel raske beetatalasseemiaga lastel,

- mittesagedastest vereülekannetest (erütrotsüütide mass < 7 ml/kg kuus) tingitud raua ülekoormuse raviks raske beetatalasseemiaga täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest,

- teiste aneemiatega täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest.

Deferasirox Mylan on näidustatud kelatsiooni nõudva raua ülekoormuse raviks 10-aastastel ja vanematel vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga patsientidel, kui ravi deferoksamiiniga on vastunäidustatud või ebapiisav.

* 1. **Annustamine ja manustamisviis**

Kõik selles ravimi omaduste kokkuvõttes esinevad viited dispergeeruva tableti ravimvormile kehtivad erinevate müügiloa hoidjate toimeainet deferasiroksi sisaldavate dispergeeruvate tablettide ravimvormiga ravimite kohta.

Ravi Deferasirox Mylaniga peab alustama ja jälgima arst, kellel on raua kroonilise ülekoormuse ravi kogemused.

Annustamine

*Vereülekannetest tingitud raua ülekoormus*

Ravi on soovitatav alustada pärast ligikaudu 20 ühiku (ligikaudu 100 ml/kg) erütrotsüütide massi ülekannet või kui kliinilisel jälgimisel ilmnevad raua kroonilise ülekoormuse tunnused (nt seerumi ferritiinisisaldus > 1000 µg/l). Annused (mg/kg) tuleb arvutada ja ümardada lähima terve tableti suuruseni.

Rauda kelaativa ravi eesmärgid on eemaldada vereülekannetega saadavat rauda ning vajadusel vähendada olemasoleva raua liiga.

Kõikidel patsientidel on ülekelaatimise riski minimeerimiseks kelaativa ravi ajal vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

Euroopa Liidus on deferasiroksi sisaldavad ravimid saadaval õhukese polümeerikattega tablettide ja dispergeeruvate tablettidena, mida turustatakse erinevate tootenimedega geneeriliste alternatiividena. Erineva farmakokineetilise profiili tõttu on õhukese polümeerikattega tablette vaja 30% madalamas annuses, kui dispergeeruvaid tablette (vt lõik 5.1).

Tabel 1 Annustamissoovitused vereülekandest tingitud raua ülekoormuse korral

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Õhukese polümeerikattega tabletid** | **Vereülekanded** | **Seerumi ferritiin** |
| **Algannus** | **14 mg/kg ööpäevas** | Pärast 20 ühiku (ligikaudu 100 ml/kg) erütrotsüütide massi ülekannet | või > 1000 µg/l |
| **Alternatiivsed algannused** | 21 mg/kg ööpäevas | Erütrotsüütide mass > 14 ml/kg kuus (täiskasvanutel ligikaudu > 4 ühikut kuus) |  |
| 7 mg/kg ööpäevas | Erütrotsüütide mass < 7 ml/kg kuus (täiskasvanutel ligikaudu < 2 ühikut kuus) |  |
| Patsiendid, kelle seisund on deferoksamiiniga kontrolli all | Üks kolmandik deferoksamiini annusest |  |  |
| **Jälgimine** |  |  | **Üks kord kuus** |
| **Eesmärkvahemik** |  |  | **500…1000 µg/l** |
|  |  |  |  |
| **Annuse kohandamise astmed**  (iga 3…6 kuu järel) | **Suurendamine**  3,5…7 mg/kg ööpäevas  kuni  28 mg/kg ööpäevas |  | > 2500 µg/l |
| **Vähendamine**  3,5…7 mg/kg ööpäevas  Patsientidel, kelle raviannus on > 21 mg/kg ööpäevas |  | < 2500 µg/l |
|  | Kui eesmärk on saavutatud |  | 500…1000 µg/l |
| **Maksimaalne annus** | **28 mg/kg ööpäevas** |  |  |
| **Kaaluda ravi katkestamist** |  |  | **< 500 µg/l** |

*Algannus*

Deferasirox Mylani õhukese polümeerikattega tablettide soovitatav algannus on 14 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Ööpäevase algannuse 21 mg/kg kasutamist võib kaaluda patsientidel, kes vajavad organismi suurenenud rauasisalduse vähendamist ning kes saavad ka erütrotsüütide massi üle 14 ml/kg kuus (ligikaudu > 4 ühikut kuus täiskasvanu puhul).

Ööpäevase algannuse 7 mg/kg kasutamist võib kaaluda patsientidel, kes ei vaja organismi rauasisalduse vähendamist ning kes saavad ka erütrotsüütide massi vähem kui 7 ml/kg kuus (ligikaudu < 2 ühikut kuus täiskasvanu puhul). Tuleb jälgida patsiendi ravivastust ning piisava toime mittesaavutamisel kaaluda annuse suurendamist (vt lõik 5.1).

Patsientide puhul, kes alluvad hästi ravile deferoksamiiniga, võib kaaluda Deferasirox Mylani õhukese polümeerikattega tablettide algannuse kasutamist, mis on arvuliselt üks kolmandik deferoksamiini annusest (nt deferoksamiini annuse 40 mg/kg ööpäevas 5 päeval nädalas (või samaväärne) võib asendada Deferasirox Mylani õhukese polümeerikattega tablettidega algannusega 14 mg/kg ööpäevas). Kui selle tulemuseks on ööpäevane annus alla 14 mg/kg kehakaalu kohta, tuleb jälgida patsiendi ravivastust ning piisava toime mittesaavutamisel kaaluda annuse suurendamist (vt lõik 5.1).

*Annuse kohandamine*

Soovitatav on seerumi ferritiinisisalduse igakuine kontroll ja vajadusel deferasiroksi annuse kohandamine iga 3...6 kuu järel sõltuvalt seerumi ferritiinisisaldusest. Annust võib kohandada 3,5...7 mg/kg kaupa, lähtudes patsiendi individuaalsest ravivastusest ja ravieesmärkidest (rauasisalduse säilitamine või vähendamine). Patsientidel, kellel 21 mg/kg annused ei avalda piisavat toimet (nt seerumi ferritiini tase on püsivalt üle 2500 µg/l ja puudub langustendents), võib kaaluda kuni 28 mg/kg annuste kasutamist. Kliinilistest uuringutest saadud pikaaegse toime ja ohutuse andmed deferasiroksi dispergeeruvate tablettide kasutamise kohta annustes, mis ületavad 30 mg/kg, on praegusel hetkel piiratud (annuse tõstmise järgselt on jälgitud 264 patsienti keskmiselt 1 aasta jooksul). Kui kuni 21 mg/kg annuste (õhukese polümeerikattega tableti annus, mis võrdub 30 mg/kg dispergeeruvate tablettide annusega) korral allub hemosideroos ravile väga halvasti, ei pruugi sellele järgneva annuse tõstmisega (maksimaalselt kuni 28 mg/kg) saavutada piisavat ravivastust ning kaaluda võib alternatiivseid ravivõimalusi. Kui üle 21 mg/kg annuste korral ei saavutata piisavat ravivastust, ei tohi selliste annustega ravi jätkata ning võimalusel tuleb kaaluda alternatiivseid raviviise. 28 mg/kg ületavaid annuseid ei soovitata, kuna suuremate annuste kasutamiskogemus on piiratud (vt lõik 5.1).

Kui patsientidel, keda ravitakse suuremate kui 21 mg/kg annustega, saadakse haigus kontrolli alla (nt seerumi ferritiini tase on püsivalt ≤ 2500 µg/l ja on langustendentsiga), tuleb kaaluda annuste vähendamist 3,5…7 mg/kg kaupa. Patsientidel, kelle seerumi ferritiini tase on saavutanud eesmärkväärtuse (tavaliselt 500 ja 1000 µg/l vahel), tuleb kaaluda annuste vähendamist 3,5…7 mg/kg kaupa, et säilitada seerumi ferritiini taseme soovitud väärtust ja minimeerida ülekelaatimise riski. Kui seerumi ferritiinisisaldus langeb püsivalt alla 500 µg/l, tuleb kaaluda ravi katkestamist (vt lõik 4.4).

*Vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroom*

Kelaativat ravi võib alustada ainult juhul, kui on tõestatud raua ülekoormus (raua kontsentratsioon maksas [*liver iron concentration*, LIC] ≥ 5 mg Fe/g kuivkaalu kohta [*dry weight*, dw] või seerumi ferritiini tase püsivalt > 800 µg/l). LIC on eelistatuim meetod raua ülekoormuse määramiseks, mida tuleb võimalusel kasutada. Kõikidel patsientidel on ülekelaatimise riski minimeerimiseks kelaativa ravi ajal vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

Euroopa Liidus on deferasiroksi sisaldavad ravimid saadaval õhukese polümeerikattega tablettide ja dispergeeruvate tablettidena, mida turustatakse erinevate tootenimedega geneeriliste alternatiividena. Erineva farmakokineetilise profiili tõttu on õhukese polümeerikattega tablette vaja 30% madalamas annuses, kui dispergeeruvaid tablette (vt lõik 5.1).

Tabel 2 Annustamissoovitused vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomi korral

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Õhukese polümeerikattega tabletid** | **Raua**  **kontsentratsioon maksas (LIC)\*** | **Seerumi ferritiin** |
| **Algannus** | **7 mg/kg ööpäevas** | ≥ 5 mg Fe/g dw või | > 800 µg/l |
| **Jälgimine** |  |  | **Üks kord kuus** |
| **Annuse kohandamise astmed**  (iga 3…6 kuu järel) | **Suurendamine**  3,5…7 mg/kg ööpäevas | ≥ 7 mg Fe/g dw või | > 2000 µg/l |
| **Vähendamine**  3,5…7 mg/kg ööpäevas | < 7 mg Fe/g dw või | ≤ 2000 µg/l |
| **Maksimaalne annus** | **14 mg/kg ööpäevas** |  |  |
| **täiskasvanutel**  **7 mg/kg ööpäevas** |  |  |
|  | **lastel**  **7 mg/kg ööpäevas** |  |  |
|  | täiskasvanutel ja lastel | ei hinnata ja | ≤ 2000 µg/l |
| **Ravi katkestamine** |  | **< 3 mg Fe/g dw** või | **< 300 µg/l** |
| **Ravi taasalustamine** |  | **Ei soovitata** |  |

\*LIC on eelistatuim meetod raua ülekoormuse määramiseks.

*Algannus*

Deferasirox Mylani õhukese polümeerikattega tablettide soovituslik ööpäevane algannus vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomi korral on 7 mg/kg kehakaalu kohta.

*Annuse kohandamine*

Soovitatav on seerumi ferritiini taset iga kuu jälgida, et hinnata patsiendi ravivastust ja minimeerida ülekelaatimise riski (vt lõik 4.4). Pärast 3 kuni 6 ravikuud tuleb kaaluda annuse suurendamist 3,5 kuni 7 mg/kg võrra juhul, kui patsiendi LIC on ≥ 7 mg Fe/g dw või seerumi ferritiini tase on püsivalt > 2000 µg/l ega näita langustendentsi ning kui patsient talub ravimpreparaati hästi. Annused üle 14 mg/kg ei ole soovitatavad, kuna vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga patsientide puhul puudub kogemus suuremate annuste korral.

Lastel ja täiskasvanud patsientidel, kellel ei ole määratud LIC ja kelle seerumi ferritiini tase on ≤ 2000 µg/l, ei tohi annus ületada 7 mg/kg.

Patsientidel, kellel on annust suurendatud kuni > 7 mg/kg, tuleb annust vähendada kuni 7 mg/kg või väiksemaks juhul, kui LIC on < 7 mg Fe/g dw või seerumi ferritiini tase on ≤ 2000 µg/l.

*Ravi katkestamine*

Kui soovitud rauatase organismis on saavutatud (LIC < 3 mg Fe/g dw või seerumi ferritiini tase < 300 µg/l), tuleb ravi lõpetada. Andmed puuduvad ravi taasalustamise kohta patsientidel, kellel tekib uuesti raua ülekoormus pärast soovitud rauataseme saavutamist ja seetõttu ei saa ravi taasalustamist soovitada.

*Patsientide erirühmad*

*Eakad patsiendid (≥ 65-aastased)*

Annustamissoovitused eakatele patsientidele on samasugused nagu eespool kirjeldatud. Kliinilistes uuringutes esines eakatel patsientidel kõrvaltoimeid sagedamini kui noorematel patsientidel (eriti kõhulahtisust) ning neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimete tekkimise suhtes, mille puhul võib olla vajalik annuse kohandamine.

*Lapsed*

Vereülekannetest tingitud raua ülekoormus:

Annustamissoovitused vereülekannetest tingitud raua ülekoormusega lastele vanuses 2…17 aastat on samasugused nagu täiskasvanutel (vt lõik 4.2). Soovitatav on seerumi ferritiini taset iga kuu jälgida, et hinnata patsiendi ravivastust ja minimeerida ülekelaatimise riski (vt lõik 4.4). Annuse arvutamisel tuleb arvesse võtta lapse aja jooksul muutuvat kehakaalu.

Vereülekannetest tingitud raua ülekoormusega lastel vanuses 2...5 aastat on ravimi ekspositsioon väiksem kui täiskasvanutel (vt lõik 5.2). Antud vanusegrupp võib seetõttu vajada täiskasvanutest suuremaid annuseid. Algannus peab siiski olema samasugune nagu täiskasvanutel ning sellele järgneb individuaalne annuse tiitrimine.

Vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroom:

Vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga lastel ei tohi annus ületada 7 mg/kg. Nendel patsientidel on ülekelaatimise vältimiseks väga oluline põhjalik LIC ja seerumi ferritiini jälgimine (vt lõik 4.4). Kui seerumi ferritiini tase on ≤ 800 µg/l, tuleb lisaks igakuisele seerumi ferritiini määramisele jälgida LIC iga kolme kuu järel.

Lapsed sünnist kuni 23. elukuuni:

Deferasirox Mylani ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 23 kuud ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

*Neerukahjustusega patsiendid*

Deferasirox Mylanit ei ole uuritud neerukahjustusega patsientidel ja seetõttu on ravim vastunäidustatud patsientidele, kellel kreatiniini kliirens on < 60 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

*Maksakahjustusega patsiendid*

Deferasirox Mylanit ei soovitata kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh’ klass C). Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh’ klass B) tuleb annust märkimisväärselt vähendada, suurendades seda seejärel astmeliselt kuni 50%‑ni normaalse maksafunktsiooniga patsientidele soovitatavast raviannusest (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Deferasirox Mylanit tuleb neil patsientidel kasutada ettevaatusega. Kõigil patsientidel tuleb maksafunktsiooni kontrollida ravieelselt, esimesel kuul iga 2 nädala tagant ja seejärel igakuiselt (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Suukaudne.

Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega. Kui patsient ei suuda tabletti tervelt alla neelata, võib õhukese polümeerikattega tableti purustada ning lisada kogu annus purustatult pehme toidu sisse, nt jogurti või õunapüree sisse. Sellisel kujul tuleb annus kohe ja tervenisti sisse võtta, mitte säilitada edaspidiseks kasutamiseks.

Õhukese polümeerikattega tablette tuleb võtta üks kord ööpäevas, eelistatavalt iga päev samal ajal ning tablette võib võtta tühja kõhuga või koos kerge einega (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

* 1. **Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. Kombinatsioon muu rauda kelaativa raviga, kuna selliste kombinatsioonide ohutus ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 4.5).

Patsiendid, kellel kreatiniini kliirens on < 60 ml/min.

* 1. **Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Neerufunktsioon  Deferasiroksi kasutamist on uuritud vaid patsientidel, kelle seerumi kreatiniinisisaldus ravi alustamisel oli eale vastava normivahemiku piires.  Ligikaudu 36% patsientidest täheldati kliinilistes uuringutes seerumi kreatiniinisisalduse tõusu > 33% ≥ 2 järgneval korral, mõnel juhul ületas see normivahemiku ülempiiri. Need suurenemised olid annusest sõltuvad. Ligikaudu kahel kolmandikul patsientidest, kellel täheldati kreatiniini sisalduse suurenemist seerumis, vähenes see allapoole mainitud 33% taset ilma annust kohandamata. Ülejäänud kolmandik patsiente, kellel esines seerumi kreatiniini suurenemine, ei reageerinud alati ka annuse vähendamisele või ravi katkestamisele. Mõnel juhul täheldati pärast annuse vähendamist ainult seerumi kreatiniinisisalduse stabiliseerumist. Turuletulekujärgselt on deferasiroksi kasutamisel teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.8). Mõnel juhul on turuletulekujärgselt esinenud neerufunktsiooni halvenemine põhjustanud neerupuudulikkust, mille tõttu vajati lühiajalist või püsivat dialüüsi.  Seerumi kreatiniinisisalduse suurenemise põhjused ei ole välja selgitatud. Seetõttu tuleb pöörata erilist tähelepanu nende patsientide seerumi kreatiniinisisalduse jälgimisele, kes saavad neerufunktsiooni pärssivaid ravimeid ning kes saavad deferasiroksi suuri annuseid ja/või mittesagedasi vereülekandeid (erütrotsüütide mass < 7 ml/kg kuus või < 2 ühikut kuus täiskasvanutel). Kuigi kliinilistes uuringutes ei täheldatud renaalseid kõrvaltoimeid pärast deferasiroksi dispergeeruvate tablettide annuse tõstmist üle 30 mg/kg, ei saa õhukese polümeerikattega tablettide üle 21 mg/kg annuste korral välistada renaalsete kõrvaltoimete tekke riski suurenemist.  Seerumi kreatiniinisisaldust on soovitatav enne ravi alustamist hinnata kaks korda. **Seerumi kreatiniinisisaldust, kreatiniini kliirensit** (kasutades täiskasvanutel Cockcroft-Gaulti või MDRD valemit ja lastel Schwartzi valemit) ja/või plasma tsüstatiin C taset **tuleb hinnata enne ravi alustamist, seejärel üks kord nädalas deferasiroksi ravi esimesel kuul või ravi muutmise järgselt (sealhulgas ravimvormi vahetamine) ning edaspidi üks kord kuus**. Komplikatsioonide risk võib olla suurem juba olemasolevate neeruprobleemidega patsientidel ning patsientidel, kes saavad neerufunktsiooni pärssivaid ravimeid. Patsientidel, kellel ilmneb kõhulahtisus või oksendamine, tuleb tagada adekvaatne hüdratsioon.  Turuletulekujärgselt on teatatud deferasiroksi ravi ajal tekkinud metaboolse atsidoosi juhtudest. Nendest patsientidest oli enamikul neerukahjustus, renaalne tubulopaatia (Fanconi sündroom) või kõhulahtisus või seisundid, mille korral on teadaolev tüsistus happe-alustasakaalu häire. Happe-alustasakaalu tuleb nendes populatsioonides jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele. Metaboolse atsidoosi välja kujunemisel tuleb patsiendil kaaluda deferasiroksiga ravi katkestamist.  Deferasiroksiga ravi saanud patsientidel, peamiselt lastel, on turuletulekujärgselt teatatud rasketest renaalse tubulopaatia vormidest (nagu Fanconi sündroom) ja neerupuudulikkusest, millega kaasnesid hüperammoneemilisest entsefalopaatiast tingitud teadvushäired. Patsientidel, kellel tekivad ravi ajal Deferasirox Mylaniga seletamatud vaimse seisundi muutused, tuleb arvestada hüperammoneemilise entsefalopaatia ohuga ning hinnata ammoniaagi taset.  Tabel 3 Annuse kohandamine ja ravi katkestamine neerufunktsiooni alusel   |  | **Seerumi kreatiniinisisaldus** |  | **Kreatiniini kliirens** | | --- | --- | --- | --- | | **Enne ravi alustamist** | Kaks korda (2x) | ja | Üks kord (1x) | | **Vastunäidustatud** |  |  | **< 60 ml/min** | | **Jälgimine** |  |  |  | | - Esimesel kuul pärast ravi alustamist või annuse muutmist (sealhulgas ravimvormi vahetamine) | Üks kord nädalas | ja | Üks kord nädalas | | - Edaspidi | Üks kord kuus | ja | Üks kord kuus | | **Ööpäevase annuse vähendamine 7 mg/kg ööpäevas võrra** (õhukese polümeerikattega tablettide korral), *kui neerufunktsiooni näitajad on määratud* ***kahel*** *järjestikusel visiidil ning need ei ole seletatavad teiste põhjustega* | | | | | Täiskasvanud | > 33% üle ravieelse keskmise | ja | Väheneb <LLN\* (< 90 ml/min) | | Lapsed | > vanusele vastava ULN\*\* | ja/või | Väheneb <LLN\* (< 90 ml/min) | | **Pärast annuse vähendamist katkestada ravi, kui** | | | | | Täiskasvanud ja lapsed | Jätkuvalt >33% üle ravieelse keskmise | ja/või | Väheneb <LLN\* (< 90 ml/min) | | \*LLN: normi alumine piir  \*\*ULN: normi ülemine piir | | | |   Ravi võib uuesti alustada sõltuvalt individuaalsest kliinilisest seisundist.  Annuse vähendamist või ravi katkestamist võib samuti kaaluda, kui täheldatakse kõrvalekaldeid neerude tubulaarfunktsiooni markerite sisalduses ja/või vastavalt kliinilisele vajadusele:  • Proteinuuria (analüüs tuleb teha enne ravi alustamist ja seejärel üks kord kuus)  • Glükosuuria mittediabeetikutel ja madal seerumi kaaliumi-, fosfaadi-, magneesiumi-või kusihappesisaldus, fosfatuuria, aminoatsiduuria (jälgida vastavalt vajadusele).  Renaalse tubulopaatia tekkest on teatatud peamiselt Deferasirox Mylaniga ravitavatel beetatalasseemiaga lastel ja noorukitel.  Kaaluda tuleb patsientide suunamist nefroloogi konsultatsioonile ning teha täiendavaid uuringuid (nt neerubiopsia), kui vaatamata annuse vähendamisele ja ravi katkestamisele:  • jääb seerumi kreatiniinisisaldus kõrgeks ja  • esineb mõne muu neerufunktsiooni markeri püsiv normist erinev väärtus (nt proteinuuria, Fanconi sündroom).  Maksafunktsioon  Deferasiroksiga ravi saavatel patsientidel on täheldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist. Turuletulekujärgselt on teatatud maksapuudulikkuse juhtudest, mis mõnikord on lõppenud surmaga. Deferasiroksiga ravi saanud patsientidel, peamiselt lastel, võivad esineda maksapuudulikkuse rasked vormid, millega võivad kaasneda hüperammoneemilisest entsefalopaatiast tingitud teadvushäired. Patsientidel, kellel tekivad ravi ajal Deferasirox Mylaniga seletamatud vaimse seisundi muutused, tuleb arvestada hüperammoneemilise entsefalopaatia ohuga ning hinnata ammoniaagi taset organismis. Patsientidel, kellel on tekkinud organismi veetasakaalu ohustavad nähud (nagu kõhulahtisus või oksendamine), eriti lastel ägeda haiguse perioodil, tuleb tähelepanu pöörata hüdratsiooni hoidmisele vajalikus mahus. Enim teatati maksapuudulikkusest oluliste kaasuvate haigustega, sealhulgas eelneva kroonilise maksakahjustusega (sealhulgas tsirroos ja C‑hepatiit) ja multiorganpuudulikkusega patsientidel. Ei saa välistada deferasiroksi osa kaasaaitava või raskendava tegurina (vt lõik 4.8).  Enne ravi algust on soovitatav esimesel kuul iga kahe nädala tagant ning seejärel iga kuu kontrollida transaminaaside, bilirubiini ja alkaalse fosfataasi sisaldust seerumis. Kui esineb püsiv ja progresseeruv transaminaaside aktiivsuse suurenemine, millel puudub muu teadaolev põhjus, tuleb deferasiroksi kasutamine katkestada. Kui maksafunktsiooni häirete põhjus on selgunud või väärtused normaliseerunud, võib kaaluda ravi ettevaatlikku uuesti alustamist väiksema annusega, millele järgneb järkjärguline annuse suurendamine.  Deferasirox Mylanit ei soovitata kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh’ klass C) (vt lõik 5.2).  Tabel 4 Ohutusalase jälgimise soovituste kokkuvõte   |  |  | | --- | --- | | **Uuringud** | **Sagedus** | | Seerumi kreatiniin | Enne ravi alustamist hinnata kaks korda.  Ravi esimesel kuul või pärast annuse muutmist (sealhulgas ravimvormi vahetamine) üks kord nädalas.  Edaspidi üks kord kuus. | | Kreatiniini kliirens ja/või plasma tsüstatiin C | Enne ravi alustamist.  Ravi esimesel kuul või pärast annuse muutmist (sealhulgas ravimvormi vahetamine) üks kord nädalas.  Edaspidi üks kord kuus. | | Proteinuuria | Enne ravi alustamist.  Edaspidi üks kord kuus. | | Teised neerude tubulaarfunktsiooni markerid (nt glükosuuria mittediabeetikutel ning kaaliumi, fosfaadi, magneesiumi või kusihappe madal sisaldus seerumis või fosfatuuria, aminoatsiduuria) | Vajadusel. | | Seerumi transaminaaside, bilirubiini- ja alkaalse fosfataasi sisaldus | Enne ravi algust.  Ravi esimesel kuul iga kahe nädala tagant.  Edaspidi üks kord kuus. | | Kuulmise ja nägemise kontroll | Enne ravi algust.  Edaspidi üks kord aastas. | | Kehakaal, pikkus ja suguline areng | Enne ravi alustamist.  Lastel üks kord aastas. | |

Patsientidel, kellel on eeldatav lühike eluiga (nt kõrge riskiga müelodüsplastilised sündroomid), eriti kui kaasnevad haigused võivad suurendada kõrvaltoimete riski, võib Deferasirox Mylaniga saadav kasu olla piiratud ja väiksem riskidest. Selle tulemusena ei soovitata nendele patsientidele ravi Deferasirox Mylaniga.

Ettevaatlik tuleb olla eakate patsientidega kõrvaltoimete suurema esinemissageduse tõttu (eriti kõhulahtisus).

Andmed vereülekannetest mittesõltuva talasseemiaga lastel on väga piiratud (vt lõik 5.1). Seetõttu on lastel ravi ajal Deferasirox Mylaniga vajalik tähelepanelik jälgimine, et avastada kõrvaltoimete esinemist ja raua liiga. Lisaks peab arst enne raske raua ülekoormusega vereülekannetest mittesõltuva talasseemiaga lastel Deferasirox Mylaniga ravi alustamist olema teadlik, et pikaajalise ekspositsiooni mõju sellistel patsientidel ei ole hetkel teada.

Seedetrakti häired

Deferasiroksi saavatel patsientidel, kaasa arvatud lastel ja noorukitel, on teatatud seedetrakti ülemise osa haavanditest ja hemorraagiast. Mõnedel patsientidel on täheldatud rohkete haavandite esinemist (vt lõik 4.8). Teatatud on haavanditest, mille tüsistusena on tekkinud seedetrakti perforatsioon. Samuti on teatatud surmaga lõppenud seedetrakti verejooksu juhtudest, eriti eakatel patsientidel, kellel on hematoloogilised pahaloomulised haigused ja/või madal trombotsüütide arv. Ravi ajal Deferasirox Mylaniga peavad arstid ja patsiendid olema valvsad, juhul kui ilmnevad seedetrakti haavandi ja hemorraagia tunnused või sümptomid. Seedetrakti haavandi või hemorraagia tekkimise korral tuleb ravi Deferasirox Mylaniga katkestada ning viivitamatult alustada täiendava uurimise ja vastava raviga. Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes kasutavad Deferasirox Mylaniga samaaegselt haavandi riski suurendavaid aineid, nagu MSPVA-d, kortikosteroidid, suukaudsed bisfosfonaadid või antikoagulandid, ja patsientide puhul, kelle trombotsüütide arv on alla 50 000/mm3 (50 x 109/l) (vt lõik 4.5).

Nahalööbed

Ravi ajal Deferasirox Mylaniga võivad tekkida nahalööbed. Lööbed taanduvad enamikul juhtudel spontaanselt. Kui vajalik on ravi katkestamine, võib ravi pärast lööbe taandumist uuesti alustada väiksema annusega, millele järgneb järkjärguline annuse suurendamine. Rasketel juhtudel võib ravi uuesti alustamisel kasutada lühiajaliselt suukaudset hormoonravi. Teatatud on rasketest naha kõrvaltoimetest (SCAR), sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) ja eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsiooni (DRESS) esinemisest, mis võivad olla eluohtlikud. Raske naha kõrvaltoime kahtluse korral tuleb ravi Deferasirox Mylaniga kohe katkestada ning seda ei tohi uuesti alustada. Ravimi väljakirjutamisel tuleb patsientidele selgitada raskete nahareaktsioonide nähte ja sümptomeid ning patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Deferasiroksi saanud patsientidel on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest (näiteks anafülaksia ja angioödeem), millest enamusel juhtudest algas reaktsioon ravi esimesel kuul (vt lõik 4.8). Kui sellised reaktsioonid tekivad, tuleb Deferasirox Mylani kasutamine katkestada ning rakendada sobivat meditsiinilist abi. Anafülaktilise šoki riski tõttu ei tohi ravi deferasiroksiga uuesti alustada patsientidel, kellel on varasemalt esinenud ülitundlikkusreaktsioon (vt lõik 4.3).

Nägemine ja kuulmine

Teatatud on kuulmis- (kuulmislangus) ja silma (läätse hägustumine) kahjustustest (vt lõik 4.8). Kuulmise- ja silmauuringud (sh fundoskoopia) on soovitatav teha enne ravi alustamist ja pärast seda regulaarsete intervallide järel (iga 12 kuu järel). Kui ravi ajal täheldatakse kõrvalekaldeid, võib kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist.

Vere häired

Turuletulekujärgselt on deferasiroksiga ravi saavatel patsientidel teatatud leukopeeniast, trombotsütopeeniast või pantsütopeeniast (või nende tsütopeeniate süvenemisest) ja aneemia süvenemisest. Enamikul nendest patsientidest esinesid olemasolevad hematoloogilised häired, mis on sageli seotud luuüdi puudulikkusega. Siiski ei saa välistada soodustavat või raskendavat rolli. Ebaselge põhjusega tsütopeenia tekkimisel tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Muud kaalutlused

Soovitatav on seerumi ferritiinisisalduse igakuine kontroll, et hinnata patsiendi ravivastust ja vältida ülekelaatimist (vt lõik 4.2). Ravi ajal kõrgete annustega ja juhul, kui seerumi ferritiinisisaldus läheneb eesmärkväärtuseni, on soovitatav annuste vähendamine või neeru‑ ja maksafunktsiooni hoolikam jälgimine. Kui seerumi ferritiinisisaldus langeb püsivalt alla 500 µg/l (vereülekannetest tingitud raua ülekoormuse korral) või alla 300 µg/l (vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomi korral), tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Seerumi kreatiniini-, ferritiini- ja transaminaaside sisalduse määramise tulemused peab registreerima ning nende muutusi tuleb regulaarselt hinnata.

Kahes kliinilises uuringus ei muutunud deferasiroksiga ravitud laste kasv ega suguline areng 5 aasta jooksul (vt lõik 4.8). Kuid üldise ettevaatusabinõuna vereülekannetest tingitud raua ülekoormusega laste ravimisel tuleb enne ravi alustamist ja seejärel regulaarsete intervallide (iga 12 kuu) järel mõõta laste kehakaalu, pikkust ja sugulist arengut.

Raua raske ülekoormuse teadaolev tüsistus on südametalitluse häired. Pikaajalise ravi ajal Deferasirox Mylaniga tuleb raua raske ülekoormusega patsientidel kontrollida südametalitlust.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

* 1. **Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Deferasiroksi ohutust kasutamisel koos teiste rauda kelaativate ainetega ei ole uuritud. Seetõttu ei tohi seda kasutada koos teiste rauda kelaativate ravimitega (vt lõik 4.3).

Koostoime toiduga

Manustamisel koos kõrge rasvasisaldusega toiduga suurenes deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettide Cmax (29% võrra). Seetõttu peab õhukese polümeerikattega tablette võtma kas tühja kõhuga või koos kerge einega, eelistatavalt iga päev samal kellaajal (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Ravimid, mis võivad vähendada Deferasirox Mylani plasmakontsentratsiooni

Deferasiroksi metabolism sõltub UGT ensüümidest. Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus vähenes deferasiroksi (30 mg/kg ühekordne annus, dispergeeruvad tabletid) ja tugeva UGT indutseerija rifampitsiini (600 mg ööpäevas korduv annus) samaaegse manustamise tulemusena deferasiroksi ekspositsioon 44% (90% CI: 37...51%). Seetõttu võib Deferasirox Mylani ja tugevate UGT indutseerijate (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, ritonaviir) samaaegne kasutamine viia Deferasirox Mylani efektiivsuse vähenemiseni. Nimetatud ravimite koosmanustamisel ja pärast seda tuleb kontrollida patsiendi seerumi ferritiinisisaldust ning vajadusel kohandada Deferasirox Mylani annust.

Enterohepaatilise metabolismi ulatuse määramiseks läbi viidud uuringus vähendas kolestüramiin oluliselt deferasiroksi ekspositsiooni (vt lõik 5.2).

Koostoime midasolaami ja teiste CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega

Tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus vähenes deferasiroksi dispergeeruvate tablettide ja midasolaami (CYP3A4 inhibiitori substraat) koosmanustamise tulemusena midasolaami ekspositsioon 17% (90% CI: 8%...26%). Kliiniliselt võib see mõju tugevam olla. Seega peab võimaliku mõju vähenemise tõttu olema ettevaatlik, kui deferasiroksi kombineeritakse koos ainetega, mis metaboliseeritakse läbi CYP3A4 (nt tsüklosporiin, simvastatiin, hormonaalsed kontratseptiivid, bepridiil, ergotamiin).

Koostoime repagliniidi ja teiste CYP2C8 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega

Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuring näitas, et deferasiroksi kui keskmise tugevusega CYP2C8 inhibiitori (30 mg/kg ööpäevas, dispergeeruvad tabletid) ja repagliniidi, CYP2C8 substraadi, mida anti ühekordse annusena 0,5 mg, koosmanustamine suurendas repagliniidi AUC ja Cmax vastavalt ligikaudu 2,3 korda (90% CI [2,03...2,63]) ja 1,6 korda (90% CI [1,42...1,84]). Deferasiroksi ja repagliniidi samaaegset kasutamist tuleb vältida, kuna nende koostoimet repagliniidi kõrgema annusega kui 0,5 mg ei ole uuritud. Kui selline kombinatsioon on vältimatu, tuleb läbi viia hoolikas kliinilise seisundi ja vere glükoositaseme jälgimine (vt lõik 4.4). Välistada ei saa deferasiroksi ja teiste CYP2C8 substraatide, nagu paklitakseel, koostoimeid.

Koostoime teofülliini ja teiste CYP1A2 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega

Tervetel vabatahtlikel teostatud uuringus suurendas deferasiroksi kui CYP1A2 inhibiitori (korduvad annused suuruses 30 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas, dispergeeruvad tabletid) ja CYP1A2 substraadi teofülliini (120 mg üksikannus) samaaegne manustamine teofülliini AUC väärtust 84% (90% CI: 73...95%). Üksikannuse Cmax ei muutunud, kuid kroonilise annustamise korral tuleb eeldada teofülliini Cmax väärtuse suurenemist. Seetõttu ei ole deferasiroksi ja teofülliini samaaegne manustamine soovitatav. Kui deferasiroksi ja teofülliini manustatakse samaaegselt, on soovitatav jälgida teofülliini kontsentratsiooni ja vajadusel teofülliini annust vähendada. Koostoimeid deferasiroksi ja teiste CYP1A2 substraatide vahel ei saa välistada. Ravimite puhul, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP1A2 kaudu ning millel on kitsas terapeutiline indeks (nt klosapiin, tisanidiin), kehtivad samad soovitused kui teofülliini puhul.

Muu teave

Deferasiroksi samaaegset kasutust koos alumiiniumi sisaldavate antatsiididega ei ole uuritud. Kuigi deferasiroks on alumiiniumi suhtes madalama afiinsusega kui raua suhtes, ei ole soovitatav võtta deferasiroksi tablette koos alumiiniumi sisaldavate antatsiididega.

Deferasiroksi samaaegne manustamine koos teadaolevalt haavandeid tekitava toimega ravimitega, nt mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (sh suures annuses atsetüülsalitsüülhappega), kortikosteroididega või suukaudsete bisfosfonaatidega, võib suurendada seedetrakti toksilisuse ohtu (vt lõik 4.4). Deferasiroksi samaaegne manustamine koos antikoagulantidega võib samuti seedetrakti verejooksu ohtu suurendada. Kombineerides deferasiroksi nimetatud ravimitega, tuleb patsiente hoolikalt jälgida.

Deferasiroksi samaaegsel manustamisel koos busulfaaniga tõusis busulfaani kontsentratsioon (AUC), selle koostoime mehhanism on ebaselge. Kui võimalik, tuleb esmalt kasutada busulfaani testannust, et hinnata farmakokineetikat (AUC, kliirens) kasutatava annuse määramiseks.

* 1. **Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Rasedus

Deferasiroksi kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed on näidanud mõningat kahjulikku toimet reproduktiivsusele emasloomale toksiliste annuste manustamisel (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Ettevaatusabinõuna ei soovitata kasutada Deferasirox Mylanit raseduse ajal, välja arvatud äärmise vajaduse korral.

Deferasirox Mylan võib vähendada hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust (vt lõik 4.5). Fertiilses eas naistel on soovitatav ravi ajal Deferasirox Mylaniga kasutada täiendavaid või alternatiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetmeid.

Imetamine

Loomkatsetes eritus deferasiroks kiiresti ja suurtes kogustes emaslooma piima. Mõju järglastele ei täheldatud. Ei ole teada, kas deferasiroks eritub inimese rinnapiima. Ravi ajal Deferasirox Mylaniga ei soovitata last rinnaga toita.

Fertiilsus

Inimeste kohta vastavad andmed puuduvad. Loomadel ei ole leitud ebasoodsat toimet isas- ega emaslooma viljakusele (vt lõik 5.3).

* 1. **Toime reaktsioonikiirusele**

Deferasirox Mylan mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiendid, kellel tekib aeg-ajalt esinev kõrvaltoime pearinglus, peavad olema ettevaatlikud autojuhtimisel või masinatega töötamisel (vt lõik 4.8).

* 1. **Kõrvaltoimed**

Ohutusandmete kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes on kõige sagedasemad deferasiroksi dispergeeruvate tablettide pikaajalise ravi käigus teatatud kõrvaltoimed nii täiskasvanutel kui lastel seedetrakti häired (peamiselt iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus või kõhuvalu) ja nahalööve. Kõhulahtisusest teatatakse sagedamini 2...5 aasta vanustel lastel ja eakatel. Need reaktsioonid on annusest sõltuvad, enamasti kerge või keskmise raskusega, üldjuhul mööduvad ja taanduvad tavaliselt isegi ravi jätkumise korral.

Kliinilistes uuringutes tekkis ligikaudu 36% patsientidest annusest sõltuv seerumi kreatiniinisisalduse suurenemine, kuigi enamikel jäi näitaja normivahemikku. Keskmise kreatiniini kliirensi vähenemist täheldati nii beetatalasseemiaga ja raua ülekoormusega lastel kui ka täiskasvanutel esimese raviaasta jooksul, kuid andmed näitavad, et järgnevate raviaastate jooksul väärtus edasi ei lange. Teatatud on maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemisest. Soovitatav on neeru- ja maksafunktsiooni näitajate ohutusalane jälgimine. Aeg-ajalt esineb kõrva- (kuulmislangus) ja silmahäireid (läätse hägustumine) ning soovitatav on iga-aastane läbivaatus (vt lõik 4.4).

Teatatud on rasketest naha kõrvaltoimetest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) ja eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsiooni (DRESS) esinemisest (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud järgmiselt: väga sage (≥1/10); sage (≥1/100 kuni <1/10); aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100); harv (≥1/10 000 kuni <1/1000); väga harv (<1/10 000); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5

|  |
| --- |
| **Vere ja lümfisüsteemi häired**  Teadmata: Pantsütopeenia1, trombotsütopeenia1, aneemia süvenemine1, neutropeenia1  **Immuunsüsteemi häired**  Teadmata: Ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem)1  **Ainevahetus- ja toitumishäired**  Teadmata: Metaboolne atsidoos1  **Psühhiaatrilised häired**  Aeg-ajalt: Ärevus, unehäired  **Närvisüsteemi häired**  Sage: Peavalu  Aeg-ajalt: Pearinglus  **Silma kahjustused**  Aeg-ajalt: Katarakt, makulopaatia  Harv: Nägemisnärvipõletik  **Kõrva ja labürindi kahjustused**  Aeg-ajalt: Kurtus  **Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired**  Aeg-ajalt: Larüngeaalne valu  **Seedetrakti häired**  Sage: Kõhulahtisus, kõhukinnisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, kõhupuhitus, düspepsia  Aeg-ajalt: Seedetrakti hemorraagia, maohaavand (kaasa arvatud mitme haavandi esinemine), gastriit  Harv: Ösofagiit  Teadmata: Seedetrakti perforatsioon1, äge pankreatiit1  **Maksa ja sapiteede häired**  Sage: Transaminaaside aktiivsuse suurenemine  Aeg-ajalt: Hepatiit, sapikivitõbi  Teadmata: Maksapuudulikkus1,2  **Naha ja nahaaluskoe kahjustused**  Sage: Lööve, sügelus  Aeg-ajalt: Pigmentatsiooni häire  Harv: Ravimreaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)  Teadmata: Stevensi-Johnsoni sündroom1, allergiline vaskuliit1, urtikaaria1, multiformne erüteem1, alopeetsia1, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)1  **Neerude ja kuseteede häired**  Väga sage: Kreatiniinitaseme tõus veres  Sage: Proteinuuria  Aeg-ajalt: Neerutorukeste funktsioonihäire2 (omandatud Fanconi sündroom), glükosuuria  Teadmata: Äge neerupuudulikkus1,2, tubulointerstitsiaalne nefriit1, nefrolitiaas1, renaalne tubulaarne nekroos1  **Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid**  Aeg-ajalt: Püreksia, ödeem, väsimus |

1 Kõrvaltoimetest on teatatud turuletulekujärgselt. Need on pärit spontaansetest teadetest, mille puhul pole alati võimalik usaldusväärselt kindlaks teha sagedust või põhjuslikku seost ravimi kasutamisega.

2 Teatatud on rasketest vormidest, millega võivad kaasneda hüperammoneemilise entsefalopaatiaga seotud teadvushäired.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Sapikividest ja sellega seotud sapiteede häiretest teatati ligikaudu 2% patsientidest. Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemisest teatati ravimi kõrvaltoimena 2% patsientidest. Transaminaaside aktiivsuse suurenemist rohkem kui 10 korda üle normivahemiku ülempiiri, mis viitab hepatiidile, täheldati aeg- ajalt (0,3%). Turuletulekujärgselt on deferasiroksi kasutavatel patsientidel teatatud maksapuudulikkusest, mis on mõnikord lõppenud surmaga (vt lõik 4.4). Turuletulekujärgselt on teatatud metaboolse atsidoosi juhtudest. Nendest patsientidest oli enamikul neerukahjustus, renaalne tubulopaatia (Fanconi sündroom) või kõhulahtisus või seisundid, mille korral on teadaolev tüsistus happe-alustasakaalu häire (vt lõik 4.4). Täheldatud on raskeid ägeda pankreatiidi juhtusid patsientidel, kellel ei olnud varem esinenud sapiteede häireid. Raske äge pankreatiit võib tekkida sapikivide (ja seoses sapiteede häirete) tüsistusena. Sarnaselt muu rauda kelaativa raviga on deferasiroksiga ravitud patsientidel aeg-ajalt täheldatud kuulmise halvenemist kõrgsageduslike helide suhtes ja läätse hägustumist (varajane katarakt) (vt lõik 4.4).

Kreatiniini kliirens vereülekannetest tingitud raua ülekoormuse korral

Retrospektiivses metaanalüüsis, kus uuriti vereülekandest tingitud raua ülekoormusega beetatalasseemiaga 2102 täiskasvanut ja last, keda raviti deferasiroksi dispergeeruvate tablettidega kahes randomiseeritud kliinilises uuringus ning neljas avatud uuringus kestusega kuni viis aastat, vähenes keskmine kreatiniini kliirens täiskasvanud patsientidel 13,2% (95% CI ‑14,4 kuni ‑12,1%; n=935) ja lastel 9,9% (95% CI ‑11,1 kuni ‑8,6%; n=1142), keda jälgiti esimese raviaasta jooksul. 250 patsiendil, keda jälgiti kuni viis aastat, ei täheldatud edasist keskmise kreatiniini kliirensi taseme langust järgnevate aastate jooksul.

Kliiniline uuring vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga patsientidel

1 aasta kestnud randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus (dispergeeruvate tablettide annus 10 mg/kg ööpäevas) vereülekandest mittesõltuva talasseemia sündroomi ja raua ülekoormusega patsientidel olid kõige sagedamini esinevateks uuringuravimiga seotud kõrvaltoimeteks kõhulahtisus (9,1%), lööve (9,1%) ja iiveldus (7,3%). Normist kõrvalekalduvatest seerumi kreatiniini ja kreatiniini kliirensi väärtustest teatati vastavalt 5,5% ja 1,8%-l patsientidest. Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine rohkem kui 2 korda võrreldes algväärtusega ja 5 korda üle normivahemiku ülempiiri esines 1,8%-l patsientidest.

*Lapsed*

Kahes kliinilises uuringus ei muutunud deferasiroksiga ravitud laste kasv ega suguline areng 5 aasta jooksul (vt lõik 4.4).

Kõhulahtisusest teatati sagedamini lastel vanuses 2…5 aastat kui vanematel patsientidel.

Renaalsest tubulopaatiast on teatatud peamiselt beetatalasseemiaga lastel ja noorukitel, keda raviti deferasiroksiga. Turuletulekujärgsetes teadetes on suurem osa lastel esinenud metaboolse atsidoosi juhtudest seotud Fanconi sündroomiga.

Lastel ja noorukitel on teatatud ägedast pankreatiidist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)) kaudu.

**4.9 Üleannustamine**

Ägeda üleannustamise varasteks nähtudeks on seedetrakti häired, nt kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. Teatatud on maksa- ja neeruhäiretest, sealhulgas maksaensüümide tõusnud aktiivsusest ja suurenenud kreatiniinisisalduse juhtudest, mis taandusid pärast ravi katkestamist. Ekslikult manustatud ühekordne 90 mg/kg annus põhjustas Fanconi sündroomi, mis taandus pärast ravi katkestamist.

Deferasiroksile ei ole kindlat antidooti. Näidustatud on nii üleannustamise standardprotseduurid kui sümptomaatiline ravi, vastavalt meditsiinilisele vajadusele.

1. **FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**
   1. **Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: raudkelaate moodustavad ained, ATC-kood: V03AC03

Toimemehhanism

Deferasiroks on suukaudselt manustatav kelaativ aine, mis on väga selektiivne kolmevalentse raua suhtes. See on tridentaat-ligand, mis seob rauda suure afiinsusega suhtes 2:1. Deferasiroks soodustab raua eritumist, peamiselt väljaheitega. Deferasiroksil on väike afiinsus tsingi ja vase suhtes ning see ei põhjusta nende metallide püsivalt madalat sisaldust seerumis.

Farmakodünaamilised toimed

Rauatasakaalu metaboolses uuringus talasseemiaga täiskasvanud patsientidel, kellel esines raua ülekoormus, kutsus deferasiroks ööpäevastes annustes 10, 20 ja 40 mg/kg (dispergeeruvad tabletid) esile raua keskmise eritumise vastavalt 0,119, 0,329 ja 0,445 mg Fe/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilise efektiivsuse uuringutes kasutati deferasiroksi dispergeeruvaid tablette. Võrreldes deferasiroksi dispergeeruva tabletiga on deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettide annus 30% väiksem deferasiroksi dispergeeruvate tablettide annusest, ümardatuna lähima terve tabletini (vt lõik 5.2).

Deferasiroksi kasutamist on uuritud 411 täiskasvanul (vanuses ≥16 aastat) ja 292 lapsel (vanuses 2...<16 aastat), kellel esines vereülekannetest tingitud raua krooniline ülekoormus. 52 last olid vanuses 2...5 aastat. Vereülekandeid vajanud haigusseisundid oli beetatalasseemia, sirprakuline aneemia ning muud kaasasündinud ja omandatud aneemiad (müelodüsplastilised sündroomid, Diamond-Blackfani sündroom, aplastiline aneemia ja muud väga harva esinevad aneemiad).

Igapäevane ravi deferasiroksi dispergeeruvate tablettide annustega 20 ja 30 mg/kg ühe aasta jooksul viis sageli vereülekandeid saavatel beetatalasseemiaga täiskasvanutel ja lastel organismi kogu rauasisalduse näitajate vähenemiseni; maksa rauasisaldus vähenes keskmiselt ligikaudu ‑0,4 ja ‑8,9 mg Fe/g maksa kohta (biopsia kuivkaal) ja seerumi ferritiinisisaldus keskmiselt ligikaudu ‑36 ja ‑926 µg/l (vastavalt 20 ja 30 mg/kg annuse puhul). Samade annuste puhul oli raua eritumise : raua manustamise suhe vastavalt 1,02 (näitab neto rauatasakaalu) ja 1,67 (näitab neto raua eemaldamist). Deferasiroks kutsus esile raua ülekoormusega patsientidel sarnase ravivastuse ka teiste aneemiate korral. Ööpäevased annused 10 mg/kg (dispergeeruvad tabletid) ühe aasta jooksul võivad säilitada maksa raua- ja seerumi ferritiinisisaldust ning esile kutsuda neto rauatasakaalu patsientidel, kes saavad harva vereülekandeid või verevahetust. Igakuine seerumi ferritiinisisalduse kontroll peegeldas maksa rauasisalduse muutusi näidates, et seerumi ferritiinisisalduse muutusi saab kasutada ravivastuse jälgimiseks. Piiratud kliiniline kogemus MRI kasutamisel (29 patsiendil oli ravi alustamisel normikohane südamefunktsioon) näitab, et ravi deferasiroksi annustega 10...30 mg/kg ööpäevas (dispergeeruvad tabletid) 1 aasta jooksul võib vähendada ka rauasisaldust südames (MRI T2\* suurenes keskmiselt 18,3‑lt 23,0 millisekundini).

Keskse võrdlusuuringu põhianalüüs, kus osales 586 beetatalasseemia ja vereülekannetest tingitud raua ülekoormusega patsienti, ei demonstreerinud deferasiroksi dispergeeruvate tablettide samaväärsust deferoksamiiniga, kui analüüsiti kogu patsientide populatsiooni. Selle uuringu *post-hoc* analüüsist ilmnes, et samaväärsuse kriteeriumid saavutati deferasiroksi dispergeeruvate tablettidega (20 ja 30 mg/kg) või deferoksamiiniga (35...≥50 mg/kg) ravitud patsientide alagrupis, kellel raua kontsentratsioon maksas oli ≥7 mg Fe/g kuivkaalu kohta. Kuid deferasiroksi dispergeeruvate tablettidega (5 ja 10 mg/kg) või deferoksamiiniga (20...35 mg/kg) ravitud patsientidel, kelle raua kontsentratsioon maksas oli <7 mg Fe/g kuivkaalu kohta, samaväärsust ei saavutatud tasakaalu puudumise tõttu kahe kelaativa ravimi annustamise vahel. See tekkis sellepärast, et deferoksamiini kasutanud patsientidel lubati jätkata uuringueelse annuse kasutamist, isegi kui see oli suurem protokollis määratletud annusest. Selles keskses uuringus osales 56 alla 6‑aastast patsienti, neist 28 said deferasiroksi dispergeeruvaid tablette.

Mittekliinilistest ja kliinilistest uuringutest ilmnes, et deferasiroksi dispergeeruvad tabletid võivad olla sama efektiivsed kui deferoksamiin, kui neid annustatakse suhtes 2:1 (st et deferasiroksi dispergeeruvate tablettide annus on arvuliselt poole väiksem deferoksamiini annusest). Deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettide korral tuleb kaaluda annustamist suhtes 3:1 (st deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettide annust, mis on arvuliselt üks kolmandik deferoksamiini annusest). Kuid seda annustamissoovitust ei ole kliinilistes uuringutes prospektiivselt hinnatud.

Erinevate harvaesinevate aneemiate või sirprakulise aneemiaga patsientidel, kelle raua kontsentratsioon maksas oli ≥7 mg Fe/g kuivkaalu kohta, viisid deferasiroksi dispergeeruvad tabletid annustes kuni 20 ja 30 mg/kg maksa rauasisalduse ja seerumi ferritiinisisalduse vähenemiseni, mis oli võrreldav patsientidega, kellel esines beetatalasseemia.

Platseebokontrolliga randomiseeritud uuringusse kaasati 225 MDS‑iga (Madal/Int‑1 risk) ja vereülekandest tingitud raua ülekoormusega patsienti. Uuringu tulemused viitavad, et deferasiroksil on positiivne mõju juhtudevabale elulemusele (koondtulemusnäitaja, mis hõlmab mittefataalseid südame- või maksajuhte) ja seerumi ferritiinisisaldusele. Ohutusprofiil ühtis eelnevate uuringutega täiskasvanud MDS‑iga patsientidel.

5‑aastases vaatlusuuringus, kuhu oli kaasatud deferasiroksiga ravitud 267 vereülekandest tingitud hemosideroosiga last vanuses 2 kuni <6 aastat (uuringusse kaasamise hetkel), ei täheldatud ühtegi kliiniliselt olulist erinevust deferasiroksi ohutuses ja ravi taluvuses, võrreldes 2 kuni <6 aasta vanuseid lapsi täiskasvanutega ja vanemate lastega, sealhulgas seerumi kreatiniinisisalduse suurenemine >33% ja normivahemiku ülempiiri ületamine ≥2 järjestikusel korral (3,1%) ning seerumi alaniinaminotransferaasi (ALAT) sisalduse suurenemine 5‑kordselt üle normivahemiku ülempiiri (4,3%). Üksikuid ALAT ja aspartaataminotransferaasi sisalduse suurenemise juhte teatati vastavalt 20,0%‑l ja 8,3%‑l uuringus osalenud 145 patsiendist.

Deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettide ja dispergeeruvate tablettide ohutuse uuringus raviti 24 nädala vältel 173 vereülekandest tingitud talasseemiaga või müelodüsplastilise sündroomiga täiskasvanud patsienti ja last. Leiti, et õhukese polümeerikattega tablettide ja dispergeeruvate tablettide ohutusprofiil on sarnane.

Avatud 1:1-le randomiseeritud uuringus, mis hõlmas 224 vereülekandest tingitud aneemia ja raua ülekoormusega lapspatsienti vanuses 2...<18 aastat, hinnati deferasiroksi graanulite ravisoostumust, efektiivsust ja ohutust võrreldes dispergeeruvate tablettidega. Enamusel uuringupatsientidest (142, 63,4%) oli diagnoositud beetatalasseemia raske vorm, 108 (48,2%) patsienti ei olnud rauda kelaativat ravi varem saanud (mediaanvanus 2 aastat; 96,2% vanuses 2...<10 aastat), samal ajal kui 116 (51,8%) patsienti olid rauda kelaativat ravi varem saanud (mediaanvanus 7,5 aastat; 71,6% vanuses 2...<10 aastat), kellest 68,1% oli eelnevalt ravitud deferasiroksiga. Rauda kelaativat ravi eelnevalt mittesaanute 24. nädala tulemuste esmasel analüüsil oli ravisoostumuse määr 84,26% ja 86,84% vastavalt deferasiroksi dispergeeruvate tablettide ning deferasiroksi graanulite ravirühmades ilma statistiliselt olulise erinevuseta. Ravirühmade vahel ei leitud statistiliselt olulist erinevust ka seerumi ferritiini taseme keskmises muutuses algväärtusest (-171,52 µg/l [95% CI: -517,40, 174,36] dispergeeruvate tablettide rühmas ning 4,84 µg/l [95% CI: -333,58, 343,27] graanulite rühmas; graanulite ja dispergeeruvate tablettide rühmade keskväärtuste erinevus 176,36 µg/l [95% CI: -129,00, 481,72], kahepoolne p‑väärtus=0,25). Uuringust ilmnes, et deferasiroksi graanulite ja dispergeeruvate tablettide ravisoostumus ja efektiivsus ei erinenud kummalgi mõõdetud ajahetkel (24. ja 48. nädalal). Graanulite ja dispergeeruvate tablettide ohutusprofiil on sarnane.

Vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga ja raua ülekoormusega patsientidel hinnati ravi deferasiroksi dispergeeruvate tablettidega 1 aasta kestnud, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus. Uuringus võrreldi kahte erinevat deferasiroksi dispergeeruvate tablettide raviskeemi (algannused 5 ja 10 mg/kg ööpäevas, 55 patsienti mõlemas grupis) ja vastavat platseebot (56 patsienti). Uuringus osales 145 täiskasvanud patsienti ja 21 last. Peamine efektiivsusnäitaja oli maksa rauakontsentratsiooni (LIC) muutus võrreldes esialgse tasemega pärast 12‑kuulist ravi. Üks teisestest efektiivsusnäitajatest oli seerumi ferritiini taseme muutus, kui võrreldi esialgset ja neljanda kvartali taset. Esialgses annuses 10 mg/kg ööpäevas vähendasid deferasiroksi dispergeeruvad tabletid keha üldist rauataset. Keskmiselt vähenes deferasiroksi dispergeeruvate tablettidega ravitud patsientidel raua kontsentratsioon maksas 3,80 mg Fe/g dw võrra (algannus 10 mg/kg ööpäevas) ja tõusis platseeboga ravitud patsientidel 0,38 mg Fe/g dw võrra (p<0,001). Keskmiselt vähenes seerumi ferritiini tase deferasiroksi dispergeeruvate tablettidega ravitud patsientidel 222,9 µg/l võrra (algannus 10 mg/kg ööpäevas) ja tõusis platseeboga ravitud patsientidel 115 µg/l võrra (p<0,001).

* 1. **Farmakokineetilised omadused**

Deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettidel on suurem biosaadavus kui deferasiroksi dispergeeruvatel tablettidel. Pärast annuse kohandamist on õhukese polümeerikattega tableti tugevus (360 mg) vastav deferasiroksi dispergeeruva tableti tugevusele (500 mg), arvestades ravimi plasmakontsentratsiooni kõveraalust keskmist pindala (AUC) tühja kõhu tingimustes. Cmax suurenes 30% (90% CI: 20,3%...40,0%) võrra; siiski kliinilise ekspositsiooni/ravivastuse analüüsis ei ilmnenud, et sellisel väärtuse suurenemisel oleks kliiniliselt oluline mõju.

Imendumine

Deferasiroksi (dispergeeruvad tabletid) suukaudse manustamise järgselt on keskmine aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni (tmax) ligikaudu 1,5...4 tundi. Deferasiroksi (dispergeeruvad tabletid) absoluutne biosaadavus (AUC) on ligikaudu 70% võrreldes intravenoosse annusega. Õhukese polümeerikattega tablettide absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks tehtud. Õhukese polümeerikattega tablettide biosaadavus on 36% suurem võrreldes dispergeeruvate tablettidega.

Toidu mõju biosaadavusele uuriti manustades õhukese polümeerikattega tablette tervetele vabatahtlikele, kes paastusid ja kasutasid madala rasvasisaldusega (rasvasisaldus <10% kaloraažist) või kõrge rasvasisaldusega (rasvasisaldus >50% kaloraažist) toitu ning tulemused näitasid, et madala rasvasisaldusega toidu korral vähenesid veidi AUC ja Cmax (vastavalt 11% ja 16%). Kõrge rasvasisaldusega toidu korral suurenesid AUC ja Cmax (vastavalt 18% ja 29%). Cmax suurenemine võib olla aditiivne tulenevalt ravimvormist ja toidu rasvasisaldusest ning seetõttu on soovitatav õhukese polümeerikattega tablette võtta kas tühja kõhuga või koos kerge einega.

Jaotumine

Deferasiroks seondub ulatuslikult (99%) plasmavalkudega (peaaegu ainult seerumi albumiiniga) ning sellel on väike jaotusruumala – täiskasvanutel ligikaudu 14 liitrit.

Biotransformatsioon

Deferasiroks metaboliseerub peamiselt glükuronisatsiooni teel, millele järgneb eritumine sapiga. Tõenäoliselt esineb glükuronidaatide dekonjugatsioon sooles ning sellele järgneb reabsorptsioon (enterohepaatiline retsirkulatsioon): tervete vabatahtlikega uuringus alanes deferasiroksi kontsentratsioon (AUC) kolestüramiini manustamisel pärast ühekordset deferasiroksi annust 45% võrra.

Deferasiroksi glükuronisatsioon toimub peamiselt UGT1A1 ning vähemal määral UGT1A3 vahendusel. Deferasiroksi CYP450 poolt katalüüsitav (oksüdatiivne) metabolism inimestel näib olevat minimaalne (ligikaudu 8%). *In vitro* ei ole täheldatud deferasiroksi metabolismi inhibeerimist hüdroksüuurea poolt.

Eritumine

Deferasiroks ja tema metaboliidid erituvad peamiselt väljaheitega (84% annusest). Deferasiroksi ja tema metaboliitide eritumine neerude kaudu on minimaalne (8% annusest). Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg (t1/2) jäi vahemikku 8...16 tundi. Deferasiroksi sapiga eritumises osalevad kandjad MRP2 ja MXR (BCRP).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Püsikontsentratsiooni seisundis suurenevad deferasiroksi Cmax ja AUC0-24h ligikaudu lineaarselt annusega. Korduval manustamisel suurenes ekspositsioon akumulatsioonifaktori 1,3...2,3 võrra.

Patsientide iseloomustus

*Lapsed*

Pärast ühekordsete ja korduvannuste manustamist oli deferasiroksi üldine ekspositsioon noorukitel (12...≤17‑aastased) ja lastel (2...<12‑aastased) väiksem kui täiskasvanud patsientidel. Alla 6‑aastastel lastel oli ekspositsioon ligikaudu 50% väiksem kui täiskasvanutel. Kuna annust kohandatakse individuaalselt vastavalt ravivastusele, ei ole oodata selle kliinilisi tagajärgi.

*Sugu*

Naistel on deferasiroksi kliirens mõõdukalt aeglasem (17,5% võrra) kui meestel. Kuna annust kohandatakse individuaalselt vastavalt ravivastusele, ei ole oodata selle kliinilisi tagajärgi.

*Eakad patsiendid*

Eakatel (65‑aastastel ja vanematel) patsientidel ei ole deferasiroksi farmakokineetikat uuritud.

*Neeru- või maksakahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole deferasiroksi farmakokineetikat uuritud. Transaminaaside aktiivsuse suurenemine kuni 5 korda üle normivahemiku ülempiiri ei mõjutanud deferasiroksi farmakokineetikat.

Kliinilises uuringus, kus kasutati üksikuid deferasiroksi dispergeeruvate tablettide annuseid 20 mg/kg, suurenes deferasiroksi keskmine plasmakontsentratsioon kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh’ klass A) 16% ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh’ klass B) 76% võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Deferasiroksi keskmine Cmax suurenes kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel 22%. Ühel raske maksakahjustusega patsiendil (Child-Pugh’ klass C) suurenes plasmakontsentratsioon 2,8 korda (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

* 1. **Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse või kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Põhilisteks leidudeks olid nefrotoksilisus ja läätse hägustumine (katarakt). Sarnaseid leide täheldati vastsündinutel ja noortel loomadel. Nefrotoksilisus arvatakse olevat peamiselt tingitud raua kaotusest loomadel, kellel ei esinenud eelnevalt raua ülekoormust.

*In vitro* genotoksilisuse testid olid negatiivsed (Amesi test, kromosoomide aberratsiooni test), samas kui deferasiroks põhjustas *in vivo* mikrotuumade moodustumist luuüdis, kuid mitte maksas, kui seda manustati surmavates annustes raua ülekoormuseta rottidele. Selliseid toimeid ei täheldatud eelneva raua ülekoormusega rottidel. Deferasiroks ei olnud kartsinogeenne, kui seda manustati rottidele 2 aastat kestnud uuringus ja transgeensetele p53+/- heterosügootsetele hiirtele 6‑kuulises uuringus.

Reproduktsioonitoksilisust hinnati rottidel ja küülikutel. Deferasiroks ei olnud teratogeenne, kuid põhjustas rottidel skeletivariatsioonide ja surnultsündide suurenenud esinemissagedust, kui raua ülekoormuseta emasloomale manustati suuri, tugevalt toksilisi annuseid. Deferasiroks ei põhjustanud muid toimeid fertiilsusele või reproduktiivsele funktsioonile.

1. **FARMATSEUTILISED ANDMED**
   1. **Abiainete loetelu**

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos

Krospovidoon (tüüp A)

Povidoon (K30)

Magneesiumstearaat

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Poloksameer (P188)

Tableti kate:

Hüpromelloos

Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool/PEG (6000)

Talk

* 1. **Sobimatus**

Ei kohaldata.

* 1. **Kõlblikkusaeg**

3 aastat

* 1. **Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

* 1. **Pakendi iseloomustus ja sisu**

Selged läbipaistvad PVC/PVDC/alumiiniumblistrid sisaldavad 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti ning üksikannuse blistrid sisaldavad 30 x 1 tabletti.

Deferasirox Mylan 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval ka blisterpakendites, milles on 300 tabletti.

Valge HDPE pudel valge läbipaistmatu polüpropüleenist (PP) keeratava korgiga, millel on alumiiniumplomm. Pudelis on 90 või 300 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

1. **MÜÜGILOA HOIDJA**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Iirimaa

1. **MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

Deferasirox Mylan 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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 õhukese polümeerikattega tabletid

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 õhukese polümeerikattega tabletid

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

1. **ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. septembril 2019

1. **TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**II LISA**

1. **RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
2. **HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
3. **MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
4. **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

# RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca 1

2900 Komarom

UNGARI

Mylan Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe

Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352

SAKSAMAA

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

# HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

# MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

* **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

# RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

* **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

* Euroopa Ravimiameti nõudel;
* kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
* **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Deferasirox Mylani turuletulekut peab müügiloa hoidja saavutama igas liikmesriigis kokkuleppe kohaliku ravimiametiga teavitusprogrammi lõpliku sisu, vormi osas, sealhulgas ka kommunikatsiooni- ja jaotuskanali ning teiste programmide üksikasjade suhtes.

Teavitusprogrammi eesmärk on läbi tervishoiutöötajate ja patsientide teavitamise minimeerida järgmisi riske:

* Mittevastavus annustamise ja bioloogilise seirega
* Ravivead, mis on tingitud ravimvormi vahetamisest (õhukese polümeerikattega tabletid/graanulid ja teised deferasiroksi sisaldavad dispergeeruvad tabletid).

Ravivea risk tuleneb üleminekust deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettide/graanulite ja turul saadaolevate erinevate müügiloa hoidjate teiste deferasiroksi sisaldavate dispergeeruvate tablettide vahel ning vastavalt vajadusele sõltuvalt nende ravimvormide turulolekust riiklikul tasandil. Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus preparaati turustatakse, jagatakse kõikidele tervishoiutöötajatele ja patsientidele, kes Deferasirox Mylanit kas ordineerivad, väljastavad või kasutavad, järgmised teabematerjalid saadaolevatele ravimvormidele (nt dispergeeruvad tabletid, deferasiroksi õhukese polümeerikattega tabletid ja deferasiroksi graanulid) kõikide näidustuste puhul:

* Arstimaterjal
* Patsiendimaterjal

Materjale tuleb perioodiliselt jagada, eriti oluline on see pärast ravimiteabe olulisi ohutusalaseid muudatusi, mille tagajärjel on õigustatud teabematerjalide uuendamine.

Arstile mõeldud õppematerjal peab sisaldama:

* Ravimi omaduste kokkuvõtet
* Juhendit tervishoiutöötajatele (mis sisaldab ka arsti kontroll-lehte).

**Juhend tervishoiutöötajatele** peab sisaldama järgmisi põhielemente vastavalt vajadusele sõltuvalt nende ravimvormide turulolekust riiklikul tasandil:

* Euroopa Liidus saadaolevate deferasiroksi ravimvormide (nt dispergeeruvad tabletid, õhukese polümeerikattega tabletid ja graanulid) kirjeldus
* Erinevad annustamisrežiimid
* Erinevad manustamistingimused
* Deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettide/graanulite ja deferasiroksi dispergeeruvate tablettide annuste ümberarvestustabel, kui vahetatakse üks ravimvorm teise vastu
* Soovitatavad annused ja ravi alustamise eeskirjad
* Vajadus jälgida igakuiselt seerumi ferritiinisisaldust
* Deferasiroksi kasutamine võib mõnedel patsientidel põhjustada seerumi kreatiniinisisalduse suurenemise
* Seerumi kreatiniinisisalduse monitoorimise vajadus
* Kahel korral enne ravi alustamist
* Igal nädalal esimese kuu jooksul pärast ravi alustamist või ravi muutmist
* Sellele järgnevalt üks kord kuus
* Vajadus vähendada annust 7 mg/kg võrra, kui seerumi kreatiniinisisaldus suureneb:
* Täiskasvanud: >33% võrreldes ravieelsega ja kreatiniini kliirens <LLN (alla normaalväärtuse alumise piiri, 90 ml/min)
* Lapsed: kas >ULN (üle normaalväärtuse ülemise piiri) või kui kreatiniini kliirens langeb <LLN kahel järjestikusel visiidil.
* Vajadus katkestada ravi, kui pärast annuse vähendamist seerumi kreatiniinisisaldus suureneb:
* Täiskasvanud ja lapsed: jääb >33% ravieelsest väärtusest või kreatiniini kliirens <LLN (90 ml/min)
* Neerubiopsia võib osutuda vajalikuks:
* Kui seerumi kreatiniinisisaldus on suurenenud ning lisaks sellele esineb mingi muu normist kõrvalekalle (nt proteinuuria, Fanconi sündroomi tunnused).
* Kreatiniini kliirensi mõõtmise olulisus
* Lühiülevaade kreatiniini kliirensi mõõtmise meetoditest
* Deferasirox Mylaniga ravi saanud patsientidel võib esineda seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemist
* Vajadus teha maksafunktsiooni analüüsid enne ravi määramist, seejärel igakuiselt või ka sagedamini, kui see osutub kliiniliselt vajalikuks
* Ravimit ei määrata raske maksahaigusega patsientidele
* Vajadus katkestada ravi, kui täheldatakse püsivat progresseeruvat maksaensüümide aktiivsuse suurenemist.
* Vajadus iga-aastaseks kuulmise ja nägemise kontrolliks
* Vajadus ülevaatliku tabeli järele, milles on toodud seerumi kreatiniini, kreatiniini kliirensi, proteinuuria, maksaensüümide, ferritiini ravieelsed väärtused järgmise skeemi kohaselt:

|  |  |
| --- | --- |
| Enne ravi alustamist |  |
| Seerumi kreatiniinisisaldus päeval - X | Väärtus 1 |
| Seerumi kreatiniinisisaldus päeval - Y | Väärtus 2 |

X ja Y on päevad (määratakse kindlaks), millal tehakse ravi alustamise eelsed uuringud.

* Hoiatus ülekelaatimise riski ja vajaduse kohta jälgida hoolikalt seerumi ferritiini taset ning neeru- ja maksafunktsiooni.
* Raviannuse kohandamise ja katkestamise eeskiri, kui soovitud seerumi ferritiini tase +/- raua kontsentratsioon maksas on saavutatud.
* Ravisoovitused vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomi korral:
* Teave, et vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomi korral on soovitatav ainult üks ravikuur
* Hoiatus, et laste puhul on vajalik maksas raua kontsentratsiooni ja seerumi ferritiini taseme hoolikas jälgimine
* Hoiatus, et hetkel puuduvad ohutusalased andmed pikaajalise ravi kohta lastel

**Patsiendimaterjalid** peavad sisaldama:

* Patsiendi infolehte
* Juhendit patsiendile

Patsiendile antav juhend peab sisaldama järgmisi põhielemente:

* Informatsiooni seerumi kreatiniinisisalduse, kreatiniini kliirensi, proteinuuria, maksaensüümide taseme ja ferritiini laboratoorsete analüüside tulemuste regulaarse jälgimise ja selle sageduse kohta
* Informatsioon selle kohta, et neerufunktsiooni tõsiste häirete korral võib vajalikuks osutuda neerubiopsia

Informatsioon selle kohta, et saadaval on mitu suukaudset ravimvormi (nt dispergeeruvad tabletid, õhukese polümeerikattega tabletid ja graanulid) koos nende ravimvormide peamiste erinevustega (s.o erinev annustamisrežiim, erinevad manustamistingimused, eriti koos toiduga)

**III LISA**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

# PAKENDI MÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP (BLISTER JA PUDEL)**

* 1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Deferasirox Mylan 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

*deferasiroxum*

* 1. **TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg deferasiroksi.

* 1. **ABIAINED**
  2. **RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

*[Blistrid]*

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

*[Üksikannuse blistrid]*

30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

*[Pudelid]:*

90 õhukese polümeerikattega tabletti

300 õhukese polümeerikattega tabletti

* 1. **MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

* 1. **ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

* 1. **TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**
  2. **KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

* 1. **SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**
  2. **ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**
  3. **MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan Pharmaceuticals Ltd

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Iirimaa

* 1. **MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

* 1. **PARTII NUMBER**

Lot

* 1. **RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**
  2. **KASUTUSJUHEND**
  3. **TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Deferasirox Mylan 90 mg

* 1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

* 1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP (BLISTER JA PUDEL)**

1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Deferasirox Mylan 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid

*deferasiroxum*

1. **TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 180 mg deferasiroksi.

1. **ABIAINED**
2. **RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

*[Blistrid]*

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

*[Üksikannuse blistrid]*

30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

*[Pudelid]*

90 õhukese polümeerikattega tabletti

300 õhukese polümeerikattega tabletti

1. **MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

1. **ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

1. **TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**
2. **KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

1. **SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**
2. **ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**
3. **MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan Pharmaceuticals Ltd

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Iirimaa

1. **MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

1. **PARTII NUMBER**

Lot

1. **RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**
2. **KASUTUSJUHEND**
3. **TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Deferasirox Mylan 180 mg

1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP (BLISTER JA PUDEL)**

1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Deferasirox Mylan 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid

*deferasiroxum*

1. **TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 360 mg deferasiroksi.

1. **ABIAINED**
2. **RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

*[Blistrid]*

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

300 õhukese polümeerikattega tabletti

*[Üksikannuse blistrid]*

30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

*[Pudelid]:*

90 õhukese polümeerikattega tabletti

300 õhukese polümeerikattega tabletti

1. **MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

1. **ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

1. **TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**
2. **KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

1. **SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**
2. **ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**
3. **MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan Pharmaceuticals Ltd

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Iirimaa

1. **MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

1. **PARTII NUMBER**

Lot

1. **RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**
2. **KASUTUSJUHEND**

1. **TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Deferasirox Mylan 360 mg

1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

1. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI SILT**

1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Deferasirox Mylan 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

*deferasiroxum*

1. **TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg deferasiroksi.

1. **ABIAINED**
2. **RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

90 õhukese polümeerikattega tabletti

300 õhukese polümeerikattega tabletti

1. **MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

1. **ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

1. **TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**
2. **KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

1. **SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**
2. **ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**
3. **MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan Pharmaceuticals Ltd

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Iirimaa

1. **MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/19/1386/004

EU/1/19/1386/005

1. **PARTII NUMBER**

Lot

1. **RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**
2. **KASUTUSJUHEND**
3. **TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**
4. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**
5. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI SILT**

1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Deferasirox Mylan 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid

*deferasiroxum*

1. **TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 180 mg deferasiroksi.

1. **ABIAINED**
2. **RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

90 õhukese polümeerikattega tabletti

300 õhukese polümeerikattega tabletti

1. **MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

1. **ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

1. **TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**
2. **KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

1. **SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**
2. **ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**
3. **MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan Pharmaceuticals Ltd

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Iirimaa

1. **MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/19/1386/009

EU/1/19/1386/010

1. **PARTII NUMBER**

Lot

1. **RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**
2. **KASUTUSJUHEND**
3. **TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**
4. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**
5. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI SILT**

1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Deferasirox Mylan 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid

*deferasiroxum*

1. **TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 360 mg deferasiroksi.

1. **ABIAINED**
2. **RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

90 õhukese polümeerikattega tabletti

300 õhukese polümeerikattega tabletti

1. **MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

1. **ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

1. **TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**
2. **KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

1. **SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**
2. **ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**
3. **MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan Pharmaceuticals Ltd

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Iirimaa

1. **MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/19/1386/015

EU/1/19/1386/016

1. **PARTII NUMBER**

Lot

1. **RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**
2. **KASUTUSJUHEND**
3. **TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**
4. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**
5. **AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTRID**

* 1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Deferasirox Mylan 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

*deferasiroxum*

* 1. **MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Mylan Pharmaceuticals Ltd

* 1. **KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

* 1. **PARTII NUMBER**

Lot

* 1. **MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTRID**

1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Deferasirox Mylan 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid

*deferasiroxum*

1. **MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Mylan Pharmaceuticals Ltd

1. **KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

1. **PARTII NUMBER**

Lot

1. **MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTRID**

1. **RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Deferasirox Mylan 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid

*deferasiroxum*

1. **MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Mylan Pharmaceuticals Ltd

1. **KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

1. **PARTII NUMBER**

Lot

1. **MUU**

# PAKENDI INFOLEHT

**Pakendi infoleht: teave kasutajale**

**Deferasirox Mylan 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**Deferasirox Mylan 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**Deferasirox Mylan 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

deferasiroks (*deferasiroxum*)

**Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

1. Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
2. Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.

1. Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Deferasirox Mylan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Deferasirox Mylani võtmist
3. Kuidas Deferasirox Mylanit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Deferasirox Mylanit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. **Mis ravim on Deferasirox Mylan ja milleks seda kasutatakse**

**Mis ravim on Deferasirox Mylan**

Deferasirox Mylan sisaldab toimeainet, mille nimetus on deferasiroks. See on rauda kelaativ aine, ravim, mida kasutatakse liigse raua (nimetatakse ka raua ülekoormuseks) eemaldamiseks organismist. Ravim seob ja eemaldab liigse raua, mis eritatakse peamiselt väljaheitega.

**Milleks Deferasirox Mylanit kasutatakse**

Erinevat tüüpi aneemia ehk kehvveresuse (nt talasseemia, sirprakuline aneemia või müelodüsplastilised sündroomid (MDS)) korral võivad patsiendid vajada korduvaid vereülekandeid. Samas võivad korduvad vereülekanded põhjustada liigse raua kuhjumist. See on tingitud vere rauasisaldusest ning organismil puudub loomulik tee vereülekannetega saadud liigse rauakoguse eemaldamiseks. Vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga patsientidel võib samuti aja jooksul tekkida raua ülekoormus, põhiliselt toidust saadava raua suurenenud imendumise tõttu, mis on vastuseks vererakkude vähesele hulgale. Aja jooksul võib liigne raud kahjustada tähtsaid organeid nagu maks ja süda. *Rauda kelaativateks aineteks* nimetatud ravimeid kasutatakse liigse raua eemaldamiseks ja organkahjustuse riski vähendamiseks.

Deferasirox Mylan on näidustatud sagedastest vereülekannetest tingitud raua kroonilise ülekoormuse raviks raske beetatalasseemiaga patsientidel alates 6 aasta vanusest.

Deferasirox Mylan on näidustatud ka raua kroonilise ülekoormuse raviks, kui ravi deferoksamiiniga on vastunäidustatud või on ebapiisav mittesagedastest vereülekannetest tingitud raua ülekoormuse raviks raske beetatalasseemiaga patsientidele, teiste aneemiatega patsientidele ja lastele vanuses 2 kuni 5 aastat.

Deferasirox Mylanit kasutatakse ka nende 10‑aastaste ja vanemate patsientide raviks, kellel on talasseemia sündroomiga seostatud raua ülekoormus, aga kes ei ole sõltuvad vereülekannetest juhul, kui ravi deferoksamiiniga on vastunäidustatud või ebapiisav.

1. **Mida on vaja teada enne Deferasirox Mylani võtmist**

**Deferasirox Mylanit ei tohi võtta**

- kui olete deferasiroksi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui see kehtib teie kohta, **teavitage sellest arsti enne Deferasirox Mylani võtmist**. Kui te arvate, et võite olla allergiline, küsige nõu oma arstilt.

- kui teil on mõõduka raskusega või raske neeruhaigus.

- kui võtate muid rauda kelaativaid ravimeid.

**Deferasirox Mylan ei ole soovitav**

- kui teil on hilises staadiumis müelodüsplastiline sündroom (MDS; luuüdi vererakkude tootmine on langenud) või kaugelearenenud vähk.

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Deferasirox Mylani võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on probleeme neerude või maksaga.

- kui teil on raua ülekoormusest tingitud südameprobleem.

- kui te märkate, et uriini kogus on märkimisväärselt vähenenud (neeruprobleemi tunnus).

- kui teil tekib raskekujuline lööve või hingamisraskused ja pearinglus või peamiselt näo- ja kurgupiirkonna turse (ägeda allergilise reaktsiooni tunnused, vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

- kui teil esineb kombinatsioon järgmistest sümptomitest: lööve, nahapunetus, villid huultel, silmade ümber või suus, nahaketendus, kõrge palavik, gripilaadsed sümptomid, lümfisõlmede suurenemine (raskekujulise nahareaktsiooni tunnused, vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

- kui teil esineb kombinatsioon väsimusest, ülakõhuvalust paremal, naha või silmade kollasusest või kollasuse süvenemisest ja uriini tumenemisest (maksaprobleemi tunnused).

- kui teil esineb raskusi mõtlemisega, meeldejätmisega või lahenduse leidmisega, olete vähem ärgas või teadlik või tunnete ennast väga loiuna ja teie energiatase on madal (vere suure ammoniaagisisalduse nähud, mis võivad olla seotud maksa või neerude probleemidega, vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

- kui te oksendate verd ja/või teie väljaheide on musta värvi.

- kui teil esineb korduvalt kõhuvalu, eriti pärast söömist või Deferasirox Mylani võtmist.

- kui teil esinevad korduvalt kõrvetised.

- kui teie vereproovis on madal vereliistakute või valgeliblede tase.

- kui teil on nägemine hägune.

- kui teil esineb kõhulahtisus või oksendamine.

Kui teil esineb mõni nimetatud kõrvaltoimetest, teavitage kohe oma arsti.

**Deferasirox Mylani ravi jälgimine**

Ravi ajal tehakse teile regulaarselt vere- ja uriinianalüüse. Nende põhjal hinnatakse organismi rauasisaldust (mõõtes ferritiini taset veres), et kindlaks teha, kui hästi Deferasirox Mylan toimib. Analüüside põhjal hinnatakse ka teie neeru- (mõõtes kreatiniini sisaldust veres, valgu esinemist uriinis) ja maksatalitlust (mõõtes transaminaaside aktiivsust veres). Võimalik, et teie arst peab teilt võtma neerust koeproovi (biopsia), kui kahtlustatakse olulist neerukahjustust. Teile võidakse samuti teha MRT (magnetresonantstomograafia) uuring, et määrata raua hulka teie maksas. Teie arst võtab nende analüüside tulemusi arvesse, et leida teile sobiv Deferasirox Mylani annus ja samuti kasutab neid analüüse, et otsustada, millal te peate Deferasirox Mylani võtmise lõpetama.

Ettevaatusabinõuna kontrollitakse ravi ajal kord aastas teie nägemist ja kuulmist.

**Muud ravimid ja Deferasirox Mylan**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eriti puudutab see järgnevaid ravimeid:

- teised rauda kelaativad ained, mida ei tohi võtta koos Deferasirox Mylaniga,

- alumiiniumi sisaldavaid antatsiidid (kõrvetiste ravimid), mida ei tohi võtta samal ajal Deferasirox Mylaniga,

- tsüklosporiin (kasutatakse siiratud organi äratõukereaktsiooni vältimiseks keha poolt või teiste seisundite puhul, nagu reumatoidartriit või atoopiline dermatiit),

- simvastatiin (kasutatakse kolesterooli alandamiseks),

- teatud valuvaigistid või põletikuvastased ravimid (nt atsetüülsalitsüülhape (aspiriin), ibuprofeen, kortikosteroidid),

- suukaudsed bisfosfonaadid (kasutatakse osteoporoosi ravimiseks),

- antikoagulandid (kasutatakse vere hüübimise ennetamiseks või ravimiseks),

- hormonaalsed kontratseptiivid,

- bepridiil, ergotamiin (kasutatakse südamehaiguste ja migreeni raviks),

- repagliniid (kasutatakse suhkurtõve raviks),

- rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi raviks),

- fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin (kasutatakse epilepsia raviks),

- ritonaviir (kasutatakse HIV-nakkuse raviks),

- paklitakseel (kasutatakse vähi raviks),

- teofülliin (kasutatakse hingamisteede haiguste, näiteks astma, raviks),

- klosapiin (kasutatakse psühhiaatriliste haiguste, näiteks skisofreenia raviks),

- tisanidiin (kasutatakse lihaslõõgastina),

- kolestüramiin (kasutatakse kolesterooli taseme langetamiseks veres),

- busulfaan (kasutatakse siirdamiseelse ravimina algse luuüdi hävitamiseks enne uue siirdamist);

- midasolaam (kasutatakse ärevuse ja/või unehäirete leevendamiseks).

Osade nimetatud ravimite sisalduse mõõtmiseks veres võib olla vajalik lisaanalüüside tegemine.

**Eakad (65‑aastased ja vanemad)**

65‑aastased ja vanemad inimesed võivad Deferasirox Mylanit võtta samas annuses ülejäänud täiskasvanutega. Eakatel patsientidel võib kõrvaltoimeid esineda sagedamini kui noortel patsientidel (eriti kõhulahtisust). Arst peab neid hoolikalt jälgima kõrvaltoimete esinemise suhtes, mis võivad vajada annuse kohandamist.

**Lapsed ja noorukid**

Deferasirox Mylanit võivad kasutada 2‑aastased ja vanemad lapsed ja noorukid, kes saavad regulaarselt vereülekandeid, ning 10‑aastased ja vanemad lapsed ja noorukid, kes ei saa regulaarselt vereülekandeid. Patsiendi kasvades kohandab arst annust.

Deferasirox Mylan ei ole soovitatav alla 2‑aastastele lastele.

**Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Deferasirox Mylanit ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal, välja arvatud äärmise vajaduse korral.

Kui ta kasutate raseduse vältimiseks hormonaalsetrasestumisvastast ravimit, tuleb teil kasutada täiendavat või erinevat tüüpi rasestumisvastast vahendit (nt kondoom), sest Deferasirox Mylan võib vähendada hormonaalseterasestumisvastaste ravimite toimet.

Ravi ajal Deferasirox Mylaniga ei soovitata last rinnaga toita.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Kui te tunnete pärast Deferasirox Mylani võtmist pearinglust, siis ärge juhtige autot ega töötage masinatega enne, kui te ennast jälle hästi tunnete.

**Deferasirox Mylan sisaldab** **vähem kui 1 mmol** (23 mg) **naatriumi** ühes tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

1. **Kuidas Deferasirox Mylanit võtta**

Ravi Deferasirox Mylaniga jälgib arst, kellel on kogemusi vereülekannetest tingitud raua ülekoormuse raviga.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

**Kui palju Deferasirox Mylanit võtta**

Deferasirox Mylani annus on kõigil patsientidel seotud kehakaaluga. Arst arvutab välja teile vajaliku annuse ja ütleb, kui palju tablette te peate iga päev võtma.

- Patsientidel, kes saavad regulaarselt vereülekandeid, on Deferasirox Mylani õhukese polümeerikattega tablettide tavaline ööpäevane annus ravi alguses 14 mg kilogrammi kehakaalu kohta. Arst võib soovitada suuremat või väiksemat algannust sõltuvalt teie individuaalsetest ravivajadustest.

- Patsientidel, kes ei saa regulaarselt vereülekandeid, on Deferasirox Mylani õhukese polümeerikattega tablettide tavaline ööpäevane annus ravi alguses 7 mg kilogrammi kehakaalu kohta.

- Sõltuvalt ravile reageerimisest võib arst hiljem annust suurendada või vähendada.

Deferasirox Mylani õhukese polümeerikattega tablettide maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on:

- 28 mg kilogrammi kehakaalu kohta patsientidel, kes saavad regulaarselt vereülekandeid,

- 14 mg kilogrammi kehakaalu kohta täiskasvanud patsientidel, kes ei saa regulaarselt vereülekandeid,

- 7 mg kilogrammi kehakaalu kohta lastel ja noorukitel, kes ei saa regulaarselt vereülekandeid.

Deferasiroks on saadaval ka „dispergeeruvate“ tablettidena. Kui te saite ravi dispergeeruvate tablettidega, kuid hakkate saama neid õhukese polümeerikattega tablette, tuleb ravimi annust kohandada.

**Millal Deferasirox Mylanit võtta**

- Võtke Deferasirox Mylanit üks kord ööpäevas, iga päev ligikaudu samal kellaajal, vähese veega.

- Võtke Deferasirox Mylani õhukese polümeerikattega tablette tühja kõhuga või kerge einega.

Deferasirox Mylani võtmine iga päev samal kellaajal aitab ka meeles pidada, millal tablette võtta.

Patsientidele, kes ei saa terveid tablette neelata, võib Deferasirox Mylani õhukese polümeerikattega tabletid purustada ning manustada terve annuse puistatuna pehmele toidule, nagu jogurt või õunakaste (püreestatud õun). Kogu toit tuleb kohe ära süüa. Seda ei tohi alles hoida hiljem söömiseks.

**Kui kaua Deferasirox Mylanit võtta**

**Jätkake Deferasirox Mylani igapäevast võtmist senikaua, kui arst teile ütleb.** Tegemist on pikaajalise raviga, mis võib kesta kuid või aastaid. Arst jälgib regulaarselt teie seisundit, et kontrollida, kas ravil on soovitud toime (vt ka lõik 2: „Deferasirox Mylani ravi jälgimine“).

Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua Deferasirox Mylanit võtta, pidage nõu oma arstiga.

**Kui te võtate Deferasirox Mylanit rohkem, kui ette nähtud**

Kui te olete võtnud liiga palju Deferasirox Mylanit või kui teie tablette võtab kogemata keegi teine, siis pöörduge nõu küsimiseks kohe oma arsti poole või haiglasse. Näidake arstidele tablettide pakendit. Te võite vajada kohest ravi. Teil võivad tekkida kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine ning neeru- või maksaprobleemid, mis võivad olla tõsised.

**Kui te unustate Deferasirox Mylanit võtta**

Kui te unustate annuse võtmata, siis võtke see sisse niipea, kui see teile samal päeval meelde tuleb. Järgmine annus võtke ettenähtud ajal. Ärge võtke järgmisel päeval kahekordset annust, kui tablett (tabletid) jäi(d) eelmisel korral võtmata.

**Kui te lõpetate Deferasirox Mylani võtmise**

Ärge lõpetage Deferasirox Mylani võtmist, kui arst ei ole seda teile öelnud. Kui te lõpetate ravimi võtmise, ei eemaldata enam organismist liigset rauda (vt ka lõik „Kui kaua Deferasirox Mylanit võtta“ eespool).

1. **Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või mõõdukad ning kaovad tavaliselt mõne päeva kuni mõne nädala jooksul pärast ravi alustamist.

**Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja vajavad kohest arstiabi.**

*Need kõrvaltoimed esinevad* ***aeg-ajalt*** *(need võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st) või harva (need võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st).*

- Kui teil tekib raske lööve või hingamisraskused ja pearinglus või peamiselt näo- ja kurgupiirkonna turse (ägeda allergilise reaktsiooni tunnused),

- Kui teil esineb kombinatsioon järgmistest sümptomitest: lööve, nahapunetus, villid huultel, silmade ümber või suus, nahaketendus, kõrge palavik, gripilaadsed sümptomid, lümfisõlmede suurenemine (raskekujulise nahareaktsiooni tunnused),

- Kui te märkate, et uriini kogus on märkimisväärselt vähenenud (neeruprobleemi tunnus),

- Kui teil esineb kombinatsioon väsimusest, ülakõhuvalust paremal, naha või silmade kollasusest või kollasuse süvenemisest ja uriini tumenemisest (maksaprobleemi tunnused),

- Kui teil esineb raskusi mõtlemisega, meeldejätmisega või lahenduse leidmisega, olete vähem ärgas või teadlik või tunnete ennast väga loiuna ja teie energiatase on madal (vere suure ammoniaagisisalduse nähud, mis võivad olla seotud maksa või neerude probleemidega ja muuta teie ajutegevust),

- Kui te oksendate verd ja/või teie väljaheide on musta värvi,

- Kui teil esineb korduvalt kõhuvalu, eriti peale söömist või Deferasirox Mylani võtmist,

- Kui teil esinevad korduvalt kõrvetised,

- Kui teil esineb osaline nägemise kadumine,

- Kui teil tekib tugev valu ülakõhus (pankreatiit),

**lõpetage selle ravimi kasutamine ja teavitage sellest kohe oma arsti.**

**Mõned kõrvaltoimed võivad muutuda tõsisteks.**

*Neid kõrvaltoimeid esineb* ***aeg-ajalt****.*

- Kui teil tekib ähmane nägemine,

- Kui teil tekib kuulmislangus,

**teavitage sellest arsti niipea kui võimalik.**

**Muud kõrvaltoimed**

***Väga sage*** *(võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)*

- Kõrvalekalded neerufunktsiooni analüüsi tulemustes.

***Sage*** *(võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)*

- Seedetrakti häired, näiteks iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, kõhupuhitus, kõhukinnisus, seedehäire

- Lööve

- Peavalu

- Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsi tulemustes

- Sügelus

- Kõrvalekalded uriinianalüüsi tulemustes (valgu sisaldus uriinis)

Kui mõni neist kõrvaltoimetest on tõsine, teavitage sellest oma arsti.

***Aeg-ajalt*** *(võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)*

- Pearinglus

- Palavik

- Kurguvalu

- Käte või jalgade turse

- Naha värvuse muutus

- Ärevus

- Unehäired

- Väsimus

Kui mõni neist kõrvaltoimetest on tõsine, teavitage sellest oma arsti.

***Esinemissagedus teadmata*** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

- Vere hüübimises osalevate vererakkude arvu vähenemine (trombotsütopeenia), punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia süvenemine), valgete vereliblede arvu vähenemine (neutropeenia) või kõikide vererakkude arvu vähenemine (pantsütopeenia)

- Juuste väljalangemine

- Neerukivid

- Uriinierituse vähenemine

- Rebend mao- või sooleseinas, mis võib põhjustada valu ja iiveldust

- Tugev valu ülakõhus (pankreatiit)

- Vere happetasakaalu häired

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

1. **Kuidas Deferasirox Mylanit säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril/sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage pakendit, mis on rikutud või kui on näha, et pakendit on püütud avada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

1. **Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida Deferasirox Mylan sisaldab**

Toimeaine on deferasiroks.

- Üks Deferasirox Mylan 90 mg tablett sisaldab 90 mg deferasiroksi.

- Üks Deferasirox Mylan 180 mg tablett sisaldab 180 mg deferasiroksi.

- Üks Deferasirox Mylan 360 mg tablett sisaldab 360 mg deferasiroksi.

Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon, povidoon, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid ja poloksameer. Tabletikate sisaldab: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool/PEG (6000), talk, indigokarmiin alumiiniumlakk (E132).

**Kuidas Deferasirox Mylan välja näeb ja pakendi sisu**

Deferasirox Mylan on saadaval õhukese polümeerikattega tablettidena.

- Deferasirox Mylan 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid on sinised, õhukese polümeerikattega, kapslisarnase kujuga kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis „“ ja teisel küljel on „DF“.

- Deferasirox Mylan 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid on sinised, õhukese polümeerikattega, kapslisarnase kujuga kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis „“ ja teisel küljel on „DF 1“.

- Deferasirox Mylan 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid on sinised, õhukese polümeerikattega, kapslisarnase kujuga kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis „“ ja teisel küljel on „DF 2“.

Deferasirox Mylan on saadaval selgetes läbipaistvates PVC/PVdC/alumiiniumblisterpakendites, mis sisaldavad 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti, üksikannuse blisterpakendites, mis sisaldavad 30 tabletti, ja valgetes plastpudelites, millel on valge läbipaistmatu keeratav kork alumiiniumist plommiga, mis sisaldavad 90 või 300 tabletti. Deferasirox Mylan 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval ka blisterpakendites, mis sisaldavad 300 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja ja tootja**

Mylan Pharmaceuticals Limited

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

**Tootja**

Mylan Hungary Kft., Mylan utca 1, Komárom 2900, Ungari

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe

Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352, Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Viatris  Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00 | **Lietuva**  Viatris UAB  Tel: +370 5 205 1288 |
| **България**  Майлан ЕООД  Тел.: +359 2 44 55 400 | **Luxembourg/Luxemburg**  Viatris  Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**  Viatris CZ s.r.o.  Tel: + 420 222 004 400 | **Magyarország**  Viatris Healthcare Kft  Tel.: + 36 1 465 2100 |
| **Danmark**  Viatris ApS  Tlf: +45 28 11 69 32 | **Malta**  V.J. Salomone Pharma Ltd  Tel: + 356 21 22 01 74 |
| **Deutschland**  Viatris Healthcare GmbH  Tel: +49 800 0700 800 | **Nederland**  Mylan BV  Tel: +31 (0)20 426 3300 |
| **Eesti**  Viatris OÜ  Tel: + 372 6363 052 | **Norge**  Viatris AS  Tlf: + 47 66 75 33 00 |
| **Ελλάδα**  Viatris Hellas Ltd  Τηλ: +30 2100 100 02 | **Österreich**  Viatris Austria GmbH  Tel: +43 1 863904 |
| **España**  Viatris Pharmaceuticals, S.L.  Tel: + 34 900 102 712 | **Polska**  Viatris Healthcare Sp. z.o.o.  Tel.: + 48 22 546 64 00 |
| **France**  Viatris Santé  Tél: +33 4 37 25 75 00 | **Portugal**  Mylan, Lda.  Tel: + 351 214 127 200 |
| **Hrvatska**  Viatris Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 1 23 50 599 | **România**  BGP Products SRL  Tel: + 40 372 579 000 |
| **Ireland**  Viatris Limited  Tel: +353 1 8711600 | **Slovenija**  Viatris d.o.o.  Tel: + 386 1 23 63 180 |
| **Ísland**  Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Viatris Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 32 199 100 |
| **Italia**  Viatris Italia S.r.l.  Tel: + 39 02 612 46921 | **Suomi/Finland**  Viatris Oy  Puh/Tel: +358 20 720 9555 |
| **Κύπρος**  CPO Pharmaceuticals Ltd  Τηλ: + 357 22863100 | **Sverige**  Viatris AB  Tel: + 46 (0)8 630 19 00 |
| **Latvija**  Viatris SIA  Tel: +371 676 055 80 |  |

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).