

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Deferasirox Mylan 90 mg filmdrasjerte tabletter
Deferasirox Mylan 180 mg filmdrasjerte tabletter
Deferasirox Mylan 360 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Deferasirox Mylan 90 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 90 mg deferasiroks.

Deferasirox Mylan 180 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 180 mg deferasiroks.

Deferasirox Mylan 360 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 360 mg deferasiroks.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Deferasirox Mylan 90 mg filmdrasjerte tabletter

En blåfarget, filmdrasjert, kapselformet, bikonveks tablett med "M" trykt på den ene siden av tablett og "DF" på den andre siden.

Omtrentlige dimensjoner på tablett er 10,00 mm × 4,5 mm.

Deferasirox Mylan 180 mg filmdrasjerte tabletter

En blåfarget, filmdrasjert, kapselformet, bikonveks tablett med "M" trykt på den ene siden av tablett og "DF 1" på den andre siden.

Omtrentlige dimensjoner på tablett er 12,8 mm × 6,00 mm.

Deferasirox Mylan 360 mg filmdrasjerte tabletter

En blåfarget, filmdrasjert, kapselformet, bikonveks tablett med "M" trykt på den ene siden av tablett og "DF 2" på den andre siden.

Omtrentlige dimensjoner på tablett er 17 mm × 6,7 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Deferasirox Mylan er indisert ved behandling av kronisk jernoverskudd etter hyppige blodoverføringer (≥ 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat) hos pasienter i alderen 6 år og eldre med beta-talassemi major.

Deferasirox Mylan er også indisert ved behandling av kronisk jernoverskudd etter blodoverføringer når deferoxaminbehandling er kontraindisert eller utilstrekkelig hos følgende pasientgrupper:

- pediatriske pasienter, i alderen 2 til 5 år, med beta-talassemi major med jernoverskudd på grunn av hyppige blodoverføringer (≥ 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat),

- voksne og pediatriske pasienter, i alderen 2 år og eldre, med beta-talassemi major med jernoverskudd på grunn av sjeldne blodoverføringer (< 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat),
- voksne og pediatriske pasienter, i alderen 2 år og eldre, med andre anemier.

Deferasirox Mylan er også indisert ved kronisk jernoverskudd som krever chelaterende behandling når deferoksaminbehandling er kontraindisert eller utilstrekkelig hos pasienter i alderen 10 år og eldre med ikke-transfusjonsavhengig talassemi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Alle henvisninger til formuleringen dispergerbare tabletter i preparatomtalen viser til legemidler fra andre innehavere av markedsføringstillatelse for dispergerbare tabletter med virkestoffet deferasiroks.

Behandling med Deferasirox Mylan bør startes opp og vedlikeholdes av leger med erfaring i behandling av kronisk jernoverskudd.

Dosering

Jernoverskudd etter blodoverføring

Det anbefales at behandlingen startes etter overføring av ca. 20 enheter (tilnærmet 100 ml/kg) av erytrocyttkonsentrat (SAG), eller når klinisk overvåking viser at det er jernoverskudd (f.eks. serumferritin > 1000 µg/l). Doser (i mg/kg) må beregnes og avrundes til nærmeste hele tablettstørrelse.

Målene med jern-chelaterende behandling er å fjerne mengden jern som administreres ved overføringer, og ved behov, å redusere de eksisterende jernlagrene.

For å redusere risikoen for at det bindes for mye jern, bør forsiktighet utvises under chelaterende behandling for alle pasienter (se pkt. 4.4).

I EU er legemidler som inneholder deferasirox tilgjengelig som filmdrasjerte tabletter og dispergerbare tabletter markedsført under forskjellige handelsnavn som generiske alternativer til deferasiroks. På grunn av ulike farmakokinetiske profiler er det nødvendig med en 30 % lavere dose av deferasiroks filmdrasjerte tabletter sammenlignet med anbefalt dose for deferasiroks dispergerbare tabletter (se pkt. 5.1).

Tabell 1 Anbefalte doser ved jernoverskudd etter blodoverføring

	Filmdrasjerte tabletter	Blod-overføringer	Serum-ferritin
Startdose	14 mg/kg/dag	Etter 20 enheter (ca. 100 ml/kg) SAG	el. > 1000 µg/l
Alternative startdoser	21 mg/kg/dag	> 14 ml/kg/mnd SAG (ca. > 4 enheter/mnd for en voksen)	
	7 mg/kg/dag	< 7 ml/kg/mnd SAG (ca. < 2 enheter/mnd for en voksen)	
Pasienter med god respons på deferoxamin	En tredjedel av deferoxamin dosen		
Monitorering	Månedlig		
Målmråde	500 – 1000 µg/l		
Justerings-trinn (hver 3. – 6. måned)	Økning		
	3,5 – 7 mg/kg/dag		> 2.500 µg/l
	<u>Opptil 28 mg/kg/dag</u>		
	Reduksjon		
	3,5 – 7 mg/kg/dag		< 2500 µg/l
	Hos pasienter behandlet med > 21 mg/kg/dag		
	– Når målet er oppnådd		500 – 1000 µg/l
Maksimal dose	28 mg/kg/dag		
Vurder avbrudd	< 500 µg/l		

Startdose

Anbefalt daglig startdose for Deferasirox Mylan filmdrasjerte tabletter er 14 mg/kg kroppsvekt.

En daglig startdose på 21 mg/kg kan vurderes hos pasienter som trenger reduksjon av forhøyet jernnivå i kroppen og som også får mer enn 14 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat (ca. > 4 enheter/måned til en voksen).

En daglig startdose på 7 mg/kg kan vurderes hos pasienter som ikke trenger reduksjon av forhøyede jernnivåer i kroppen og som også får mindre enn 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat (ca. < 2 enheter/måned til en voksen). Pasientens respons må overvåkes og doseøkning bør vurderes dersom tilstrekkelig effekt ikke oppnås (se pkt. 5.1).

For pasienter som allerede er godt behandlet med deferoxamin, kan man vurdere en startdose av Deferasirox Mylan filmdrasjerte tabletter som er én tredjedel (numerisk) av deferoxamin dosen (f.eks. en pasient som får 40 mg/kg/dag av deferoxamin 5 dager i uken (eller tilsvarende) kan bytte over til en daglig startdose på 14 mg/kg/dag av Deferasirox Mylan filmdrasjerte tabletter). Når dette resulterer i en daglig dose på mindre enn 14 mg/kg kroppsvekt, må pasientens respons monitoreres, og doseøkning bør vurderes dersom tilstrekkelig effekt ikke oppnås (se pkt. 5.1).

Dosejustering

Det anbefales at serumferritin kontrolleres hver måned og at dosen deferasiroks, basert på utviklingen i serumferritin, om nødvendig justeres hver 3. til 6. måned. Dosejusteringer kan gjøres i trinn på 3,5 til 7 mg/kg og skal tilpasses den individuelle pasientens respons og terapeutiske mål (vedlikehold eller reduksjon av jernlagre). Hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med doser på 21 mg/kg (f.eks. serumferritinnivå vedvarende over 2500 µg/l og som ikke viser en synkende trend over tid) kan doser opp til 28 mg/kg vurderes. Det er foreløpig begrenset mengde langtidsdata på sikkerhet og effekt fra kliniske studier utført med deferasiroks dispergerbare tabletter med doser over 30 mg/kg (264 pasienter ble fulgt i gjennomsnitt ett år etter doseøkning). Hvis kontroll av hemosiderose er veldig dårlig ved doser opp til 21 mg/kg (dose filmdrasjerte tabletter ekvivalent med 30 mg/kg dispergerbare tabletter), er det mulig at en ytterligere økning (til maksimum 28 mg/kg) ikke gir tilfredsstillende kontroll og andre behandlingsalternativ bør vurderes. Dersom tilfredsstillende kontroll ikke oppnås ved doser over 21 mg/kg bør ikke behandling med denne dosen fortsette og andre behandlingsalternativ bør vurderes når det er mulig. Doser over 28 mg/kg anbefales ikke, da det kun er begrenset erfaring med doser på dette nivået (se pkt. 5.1).

Hos pasienter behandlet med doser over 21 mg/kg bør en dosereduksjon i trinn på 3,5 til 7 mg/kg vurderes når man har oppnådd kontroll (f.eks. serumferritinnivåer vedvarende ≤ 2500 µg/l og som viser en synkende trend over tid). Hos pasienter der man har nådd målet for serumferritinnivå (vanligvis mellom 500 og 1000 µg/l), bør dosereduksjon i trinn på 3,5 til 7 mg/kg vurderes for å opprettholde serumferritinnivå innen målområdet og for å minimere risikoen for at det bindes for mye jern. Dersom serumferritin vedvarende er lavere enn 500 µg/l, bør det vurderes å avbryte behandlingen (se pkt. 4.4).

Ikke-transfusjonsavhengig talassemi

Chelaterende behandling bør kun startes opp dersom jernoverskudd er påvist (jernkonsentrasjon i leveren [LIC] ≥ 5 mg Fe/g tørrvekt [dw] eller vedvarende serumferritin > 800 µg/l). LIC er den anbefalte metoden for påvisning av jernoverskudd og bør brukes hvis tilgjengelig. Forsiktighet bør utvises ved chelaterende behandling for å redusere risikoen for at det bindes for mye jern hos alle pasienter (se pkt. 4.4).

I EU er legemidler som inneholder deferasirox tilgjengelig som filmdrasjerte tabletter og dispergerbare tabletter markedsført under forskjellige handelsnavn som generiske alternativer til deferasiroks. På grunn av ulike farmakokinetiske profiler er det nødvendig med en 30 % lavere dose av deferasiroks filmdrasjerte tabletter sammenlignet med anbefalt dose for deferasiroks dispergerbare tabletter (se pkt. 5.1).

Tabell 2 Anbefalte doser ved ikke-transfusjonsavhengig talassemi

	Filmdrasjerte tabletter	Jern-konsentrasjon i lever (LIC)*	Serum-ferritin
Startdose	7 mg/kg/dag	≥ 5 mg Fe/g dw	el. > 800 $\mu\text{g/l}$
Monitorering			Månedlig
Justerings-trinn (hver 3. – 6. måned)	Økning 3,5 – 7 mg/kg/dag	≥ 7 mg Fe/g dw	el. > 2.000 $\mu\text{g/l}$
	Reduksjon 3,5 – 7 mg/kg/dag	< 7 mg Fe/g dw	el. ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$
Maksimal dose	14 mg/kg/dag For voksne pasienter		
	7 mg/kg/dag For pediatriske pasienter		
	7 mg/kg/dag For både voksne og pediatriske pasienter	ikke bestemt	og ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$
Avbrudd		< 3 mg Fe/g dw	el. < 300 $\mu\text{g/l}$
Gjentatt behandling			Anbefales ikke

* LIC er den anbefalte metoden for å bestemme jernoverskudd.

Startdose

Anbefalt daglig startdose for Deferasirox Mylan filmdrasjerte tabletter hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi er 7 mg/kg kroppsvekt.

Dosejustering

Det anbefales at serumferritin kontrolleres hver måned for å vurdere pasientens respons på behandling, og for å minimere risikoen for at det bindes for mye jern (se pkt. 4.4). Etter hver 3. til 6. måned med behandling bør en doseøkning i trinn på 3,5 til 7 mg/kg vurderes dersom pasientens LIC er ≥ 7 mg Fe/g dw, eller dersom serumferritin er vedvarende > 2000 $\mu\text{g/l}$ og ikke viser en synkende trend og pasienten tolererer legemidlet godt. Doser på over 14 mg/kg er ikke anbefalt siden det ikke er erfaring med doser over dette nivået hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi.

Hos både pediatriske og voksne pasienter uten kontrollert LIC og serumferritin ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$ bør ikke dosen overskride 7 mg/kg.

Hos pasienter hvor dosen ble økt til > 7 mg/kg anbefales en dosereduksjon til 7 mg/kg eller mindre når LIC er < 7 mg Fe/g dw eller serumferritin er ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$.

Avslutning av behandling

Når et tilfredsstillende jernnivå i kroppen er nådd (LIC < 3 mg Fe/g dw eller serumferritin < 300 $\mu\text{g/l}$) bør behandlingen avsluttes. Det finnes ingen tilgjengelige data på behandling av pasienter som reakkumulerer jern etter å ha oppnådd et tilfredsstillende jernnivå i kroppen og derfor kan gjenopptakelse av behandling ikke anbefales.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Doseringsanbefalingene til eldre er de samme som beskrevet over. I kliniske studier opplevde eldre pasienter bivirkninger hyppigere enn yngre pasienter (spesielt diaré). Eldre pasienter bør monitoreres nøye med tanke på bivirkninger som kan kreve dosejustering.

Pediatrik populasjon

Jernoverskudd etter blodoverføring:

Doseringsanbefalingene til barn i alderen 2 til 17 år med jernoverskudd etter blodoverføring er de samme som for voksne pasienter (se pkt. 4.2). Det anbefales at serumferritin kontrolleres hver måned for å vurdere pasientens respons på behandling, og for å minimere risikoen for at det bindes for mye jern (se pkt. 4.4). Når dosen beregnes må det tas hensyn til endringer i barnets vekt over tid.

Hos barn mellom 2 og 5 år med jernoverskudd etter blodoverføring er eksponeringen lavere enn hos voksne (se pkt. 5.2). Denne aldersgruppen kan derfor trenge høyere doser enn det som kreves hos voksne. Startdosen bør imidlertid være den samme som for voksne, etterfulgt av individuelle titreringer.

Ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer:

Hos pediatriske pasienter med ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer, bør dosen ikke overskride 7 mg/kg. Hos disse pasientene er en mer nøyaktig monitorering av LIC og serumferritin essensielt for å unngå at det bindes for mye jern (se pkt. 4.4). I tillegg til månedlige serumferritinmålinger, bør LIC kontrolleres hver tredje måned når serumferritin er $\leq 800 \mu\text{g/l}$.

Barn fra fødsel til 23 måneder:

Sikkerhet og effekt av Deferasirox Mylan hos barn fra fødsel til 23 måneder har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nedsatt nyrefunksjon

Deferasirox Mylan har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og er kontraindisert hos pasienter med estimert kreatininclearance på $< 60 \text{ ml/min}$ (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Deferasirox Mylan er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) bør dosen reduseres betraktelig, etterfulgt av progressiv økning opp til en grense på 50 % av anbefalt behandlingsdose for pasienter med normal leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Deferasirox Mylan må brukes med forsiktighet hos slike pasienter. Leverfunksjonen bør kontrolleres før behandlingsstart, hver annen uke i løpet av den første måneden, og deretter månedlig hos alle pasienter (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

De filmdrasjerte tablettene bør svelges hele med litt vann. Hvis pasienten ikke kan svelge hele tabletter, kan de filmdrasjerte tablettene knuses og administreres ved å drysse hele dosen på bløt mat, f.eks. yoghurt eller eplemos. Hele dosen skal inntas umiddelbart, og ikke lagres til senere bruk.

De filmdrasjerte tablettene skal tas én gang daglig, fortrinnsvis til samme tid hver dag, og kan tas på fastende mage eller sammen med et lett måltid (se pkt. 4.5 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1. Kombinasjon med annen jern-chelaterende behandling ettersom sikkerheten ved slike kombinasjoner ikke er fastslått (se pkt. 4.5).

Pasienter med estimert kreatininclearance på < 60 ml/min.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nyrefunksjon

Deferasiroks har kun blitt undersøkt hos pasienter med utgangsnivå av serumkreatinin innenfor normalområdet for alder.

I kliniske studier forekom økning i serumkreatinin på > 33 % ved ≥ 2 påfølgende målinger hos ca. 36 % av pasientene, noen ganger over øvre grense for normalområdet. Disse var doseavhengige. Hos ca. to tredjedeler av pasientene med økning gikk serumkreatinin tilbake til under 33 %-nivået uten dosejustering. Hos den siste tredjedelen var det ikke alltid samsvar mellom økning i serumkreatinin og en dosereduksjon eller avbrudd i behandlingen. I noen tilfeller har det kun blitt observert en stabilisering av serumkreatininnivåene etter dosereduksjon. Tilfeller av akutt nyresvikt er rapportert i perioden etter markedsføring av deferasiroks (se pkt. 4.8). Etter markedsføring har det vært noen tilfeller der forverring av nyrefunksjon har ført til nyresvikt som krever midlertidig eller permanent dialyse.

Årsakene til økningen i serumkreatinin har foreløpig ikke blitt klarlagt. Serumkreatinin bør kontrolleres spesielt nøye hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som hemmer nyrefunksjonen, og hos pasienter som får høye doser deferasiroks og/eller lav transfusjonshastighet (< 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat, eller < 2 enheter/måned for voksne). Selv om det i kliniske studier ikke ble sett en økning av renale bivirkninger ved doseøkning av deferasiroks dispergerbare tabletter til doser over 30 mg/kg kan ikke en økt risiko for renale bivirkninger ved filmdrasjerte tabletter med doser over 21 mg/kg utelukkes.

Det anbefales at serumkreatinin bestemmes to ganger før behandlingen startes opp. **Serumkreatinin, kreatininclearance** (estimert med Cockcroft-Gault- eller MDRD-formelen hos voksne, og med Schwartz-formelen hos barn) og/eller plasma cystatin C-nivå **bør monitoreres før behandlingen, ukentlig den første måneden etter oppstart eller endring av deferasiroks-behandlingen (inkludert bytte av formulering) og deretter månedlig.** Pasienter med nyresykdommer og pasienter som behandles med legemidler som reduserer nyrefunksjonen kan ha en høyere risiko for komplikasjoner. En må sørge for å opprettholde tilstrekkelig væskebalanse hos pasienter som får diaré eller oppkast.

Etter markedsføring har det vært rapporter om metabolsk acidose som har oppstått under behandling med deferasiroks. De fleste av disse pasientene hadde nedsatt nyrefunksjon, renal tubulopati (Fanconis syndrom) eller diaré, eller tilstander hvor syre-base-ubalanse er en kjent komplikasjon. Syre-base-balansen bør overvåkes som klinisk indisert i disse populasjonene. Avbrudd av deferasiroks-behandling bør vurderes hos pasienter som utvikler metabolsk acidose.

Etter markedsføring har det vært rapportert om flere tilfeller av alvorlige former for nyretubulipati (slik som Fanconis syndrom) og nyresvikt assosiert med endringer i bevissthet i forbindelse med hyperammoniemisk encefalopati hos pasienter behandlet med deferasiroks, hovedsakelig hos barn. Det anbefales å vurdere hyperammoniemisk encefalopati og måle ammoniumnivåene hos pasienter som utvikler endringer i mental status som ikke kan forklares mens de behandles med Deferasirox Mylan.

Tabell 3 Dosejustering og avbrudd av behandling basert på monitorering av nyreverdi

	Serumkreatinin		Kreatininclearance
Før oppstart av behandling	To ganger (2×)	og	En gang (1×)
Kontraindisert			< 60 ml/min
Monitorering			
– Første måneden etter start av behandling eller dosejustering (inkludert bytte av formulering)	Ukentlig	og	Ukentlig
– Deretter	Månedlig	og	Månedlig
Reduksjon av daglig dose med 7 mg/kg/dag (filmbrasjert tablettformulering), dersom følgende nyreparametre observeres ved to påfølgende kontroller og ikke kan tilskrives andre årsaker			
Voksne pasienter	> 33 % over gjennomsnitt før behandling	og	Reduseres < LLN* (< 90 ml/min)
Barn	> ULN** etter alder**	og/eller	Reduseres < LLN* (< 90 ml/min)
Etter dosereduksjon, avbryt behandling, dersom			
Voksne og pediatriske pasienter	Forblir > 33 % over gjennomsnitt før behandling	og/eller	Reduseres < LLN* (< 90 ml/min)
* LLN: lower limit of the normal range (nedre grense av normalområdet)			
** ULN: upper limit of the normal range (øvre grense av normalområdet)			

Behandling kan gjenopptas avhengig av individuelle kliniske vurderinger.

Dosereduksjon eller -avbrudd kan også vurderes dersom det oppstår unormale nivåer av markører for tubulær nyrefunksjon og/eller som klinisk indisert:

- Proteinuri (test bør utføres før start av behandling og deretter månedlig)
- Glykosuri hos ikke-diabetikere og lavt nivå av kalium, fosfat, magnesium eller urat i serum, fosfaturi, aminosyreuri (monitorer etter behov).

Renale tubulopatier har hovedsakelig vært rapportert hos barn og ungdom med beta-talassemi som har vært behandlet med Deferasirox Mylan.

Pasienter bør henvises til en nyrespesialist, og videre spesialiserte undersøkelser (som nyrebiopsi) kan vurderes dersom følgende oppstår til tross for dosereduksjon og -avbrudd:

- Serumkreatinin forblir signifikant forhøyet og
- Vedvarende abnormaliteter i andre markører på nyrefunksjon (proteinuri, Fanconi syndrom).

Leverfunksjon

Forhøyede leverfunksjonsverdier er sett hos pasienter som er behandlet med deferasiroks. Etter markedsføring har tilfeller av leversvikt, hvorav noen var fatale, vært rapportert hos pasienter behandlet med deferasiroks. Alvorlig former assosiert med endringer i bevissthet i forbindelse med hyperammoniemisk encefalopati kan forekomme hos pasienter som behandles med deferasiroks, spesielt hos barn. Det anbefales å vurdere hyperammoniemisk encefalopati og måle ammoniumnivåene hos pasienter som utvikler endringer i mental status som ikke kan forklares mens de behandles med Deferasirox Mylan. Forsiktighet må utvises for å opprettholde tilstrekkelig hydrering hos pasienter som utsettes for væsketap (slik som diaré eller oppkast), spesielt hos barn med akutt sykdom. De fleste rapportene om leversvikt involverte pasienter med betydelige komorbiditeter, inkludert preeksisterende, kroniske levertilstander (inkludert cirrhose og hepatitt C) og multiorgansvikt. At deferasiroks har en rolle som medvirkende eller forverrende faktor kan ikke utelukkes (se pkt. 4.8).

Det anbefales at serumtransaminaser, bilirubin og alkalisk fosfatase kontrolleres før oppstart av behandlingen, hver 2. uke i løpet av den første måneden og deretter hver måned. Dersom det er en vedvarende og progressiv økning i serumtransaminasenivåene, som ikke kan tilskrives andre årsaker, bør deferasiroks seponeres. Så snart årsaken til de unormale leverfunksjonsverdiene er avdekket, eller når nivåene er normalisert, kan man vurdere forsiktig gjenopptak av behandlingen med en lavere dose, etterfulgt av gradvis opptrapping av dosen.

Deferasirox Mylan anbefales ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 5.2).

Tabell 4 Sammendrag av anbefalinger til sikkerhetsmonitorering

Test	Frekvens
Serumkreatinin	To ganger før initiering av behandling. Ukentlig under første behandlingsmåned eller etter dosejustering (inkludert bytte av formulering). Deretter månedlig.
Kreatininclearance og/eller cystatin C i plasma	Før behandling. Ukentlig under første behandlingsmåned eller etter dosejustering (inkludert bytte av formulering). Deretter månedlig.
Proteinuri	Før behandling. Deretter månedlig.
Tilleggsmarkører for renal tubulær funksjon (f.eks. glukosuri hos ikke-diabetikere, lave serumnivåer av kalium, fosfat, magnesium eller urinsyre, fosfaturi, aminosyreuri)	Ved behov.
Serumtransaminaser, bilirubin, alkalisk fosfatase	Før behandling. Annenhver uke den første måneden av behandlingen. Deretter månedlig.
Kontroll av hørsel og syn	Før behandling. Deretter årlig.
Kroppsvekt, høyde og kjønnsutvikling	Før behandling. Årlig hos barn.

Hos pasienter med kort levealder (f.eks. høy-risiko myelodysplastiske syndromer), spesielt når komorbiditeter kan øke risikoen for bivirkninger, kan nytten av Deferasirox Mylan være begrenset og dårligere enn risikoen. Som en konsekvens er behandling med Deferasirox Mylan ikke anbefalt hos disse pasientene.

Forsiktighet bør utvises hos eldre pasienter på grunn av økt hyppighet av bivirkninger (spesielt diaré).

Data fra barn med ikke-transfusjonsavhengig talassemi er svært begrenset (se pkt. 5.1). Som en konsekvens av dette, bør behandling med Deferasirox Mylan overvåkes nøye for å oppdage bivirkninger og følge jernbyrden i den pediatrike populasjonen. I tillegg, før barn med stort jernoverskudd med ikke-transfusjonsavhengig talassemi behandles med Deferasirox Mylan, bør legen ta i betraktning at konsekvensene av langtidsksponeering hos disse pasientene så langt ikke er kjent.

Gastrointestinale sykdommer

Sårdannelse og blødning i øvre gastrointestinaltraktus har blitt rapportert hos pasienter, inkludert barn og ungdom, som får deferasiroks. Flere sår har blitt observert hos noen pasienter (se pkt. 4.8). Det har vært rapporter om sår komplisert med gastrointestinal perforasjon. Det har også vært rapporter om fatale gastrointestinale blødninger, særlig hos eldre pasienter som hadde hematologiske maligniteter og/eller lavt plateantall. Leger og pasienter bør være oppmerksomme på symptomer på gastrointestinale sår og blødninger ved behandling med Deferasirox Mylan. Ved gastrointestinale sår eller blødninger skal Deferasirox Mylan seponeres, og videre utredning og behandling skal startes umiddelbart. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tar Deferasirox Mylan i kombinasjon med substanser som har et kjent ulcerogent potensiale, som for eksempel NSAIDs, kortikosteroider eller orale bisfosfonater, hos pasienter som får antikoagulantia samt hos pasienter med plateantall under 50 000/mm³ (50 × 10⁹/l) (se pkt. 4.5).

Hudreaksjoner

Det kan oppstå hudutslett ved behandling med Deferasirox Mylan. Utslettene går i de fleste tilfeller over av seg selv. Når det kan være nødvendig å avslutte behandlingen, kan behandlingen gjenopptas når utslettet har gått over, med en lavere dose etterfulgt av gradvis doseopptrapping. I alvorlige tilfeller kan gjenopptakingen gjøres i kombinasjon med en kort periode med administrering av orale steroider. Alvorlige hudbivirkninger (SCARs, severe cutaneous adverse reactions) inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, har vært rapportert. Hvis enhver SCAR mistenkes, bør behandling med Deferasirox Mylan avbrytes umiddelbart og ikke startes opp igjen. Ved forskrivning bør pasientene informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner, og de bør følges opp nøye.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Tilfeller av alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner (som anafylaksi og angioødem) har blitt rapportert hos pasienter som får deferasiroks. I de fleste tilfellene inntraff reaksjonen i løpet av den første behandlingsmåned (se pkt. 4.8). Dersom slike reaksjoner inntreffer, bør Deferasirox Mylan seponeres og nødvendig medisinsk behandling iverksettes. Pasienter som har opplevd en hypersensitivitetsreaksjon bør ikke starte opp igjen med deferasiroks på grunn av fare for anafylaktisk sjokk (se pkt. 4.3).

Syn og hørsel

Hørsels- (nedsatt hørsel) og synsforstyrrelser (uklare linser) er rapportert (se pkt. 4.8). Kontroll av hørsel og syn (inkludert funduskopi) anbefales før behandlingen starter, deretter regelmessig (hver 12. måned). Dersom forstyrrelser merkes i løpet av behandlingen, bør dosereduksjon eller et avbrudd i behandlingen vurderes.

Endringer i blodet

Etter markedsføring har det blitt rapportert leukopeni, trombocytopeni eller pancytopeni (eller forverring av disse cytopeniene) og forverring av anemi hos pasienter behandlet med deferasiroks. De fleste av disse pasientene hadde allerede eksisterende hematologiske sykdommer som ofte er forbundet med benmargssvikt. En medvirkende eller forverrende rolle kan imidlertid ikke utelukkes. Hos pasienter som utvikler cytopeni som ikke kan forklares bør seponering vurderes.

Andre vurderinger

Månedlig kontroll av serumferritin anbefales for å vurdere pasientens respons på behandlingen, og for å unngå at det bindes for mye jern (se pkt. 4.2). Under behandlingsperioder med høy dosering og når serumferritinnivåer er nærme målområdet, anbefales dosereduksjon eller nøyer monitorering av nyre- og leverfunksjon og serumferritinnivåer. Dersom serumferritin vedvarende er lavere enn 500 µg/l (ved jernoverskudd pga. blodoverføringer) eller lavere enn 300 µg/l (ved ikke-transfusjonsavhengig talassemi), bør det vurderes å avslutte behandlingen.

Resultatene fra testene av serumkreatinin, serumferritin og serumtransaminaser bør registreres og regelmessig vurderes med hensyn på trender.

Vekst og kjønnsutvikling ble ikke påvirket hos barn som ble behandlet med deferasiroks i to kliniske studier av opp til fem års varighet (se pkt. 4.8). Som en generell forsiktighetsregel bør man allikevel ved behandling av barn med jernoverskudd etter blodoverføringer, kontrollere kroppsvekt, høyde og kjønnsutvikling både før behandling og deretter regelmessig (hver 12. måned).

Hjertedysfunksjon er en kjent komplikasjon av jernoverskudd. Ved langtidsbehandling med Deferasirox Mylan bør hjertefunksjonen overvåkes hos pasienter med alvorlig jernoverskudd.

Natriuminnhold

Deferasirox Mylan inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som ”natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sikkerhet av deferasiroks i kombinasjon med andre jern-chelaterende legemidler er ikke fastslått. Det må derfor ikke brukes sammen med annen jern-chelaterende behandling (se pkt. 4.3).

Interaksjon med mat

C_{max} av deferasiroks filmdrasjerte tabletter økte (med 29 %) når de ble tatt med et fettriakt måltid. Deferasirox Mylan filmdrasjerte tabletter kan tas enten på fastende mage eller med et lett måltid, helst på samme tid hver dag (se pkt. 4.2 og 5.2).

Legemidler som kan redusere systemisk eksponering av Deferasirox Mylan

Deferasiroks' metabolisme er avhengig av UGT-enzymene (uridindifosfat-glukuronosyltransferaser). I en studie hos friske frivillige førte samtidig administrering av deferasiroks (én enkelt dose på 30 mg/kg, formulert som dispergerbar tablett) og den potente UGT-induseren rifampicin (gjentatt dosering med 600 mg/dag) til en reduksjon i deferasirokseksponeringen med 44 % (90 % KI: 37 % – 51 %). Samtidig bruk av Deferasirox Mylan og potente UGT-indusere (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, ritonavir) kan derfor medføre redusert effekt av Deferasirox Mylan. Pasientens serumferritin bør kontrolleres under og etter kombinasjonsbehandlingen, og Deferasirox Mylan-dosen justeres dersom nødvendig.

I en mekanistisk studie for å undersøke grad av enterohepatisk resirkulering reduserte kolestyramin signifikant deferasirokseksponeringen (se pkt. 5.2).

Interaksjon med midazolam og andre legemidler som metaboliseres av CYP3A4

I en studie hos friske frivillige førte samtidig administrering av deferasiroks dispergerbare tabletter og midazolam (et CYP3A4-substrat) til en reduksjon i midazolameksponering med 17 % (90 % KI: 8 %– 26 %). Denne effekten kan være mer uttalt under kliniske forhold. På grunn av en mulig redusert effekt bør derfor forsiktighet utvises når deferasiroks kombineres med substanser som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. ciklosporin, simvastatin, hormonelle prevensjonsmidler, bepridil, ergotamin).

Interaksjon med repaglinid og andre legemidler som metaboliseres av CYP2C8

I en studie hos friske frivillige førte samtidig administrering av deferasiroks, en moderat CYP2C8-hemmer, (30 mg/kg daglig, formulert som dispergerbare tabletter) og repaglinid, et CYP2C8-substrat, gitt som en enkelt dose på 0,5 mg, til en økning i AUC og C_{max} for repaglinid på henholdsvis 2,3 ganger (90 % KI [2,03–2,63]) og 1,6 ganger (90 % KI [1,42–1,84]). Siden interaksjonen ikke er vist ved doser høyere enn 0,5 mg for repaglinid, bør samtidig bruk av deferasiroks og repaglinid unngås. Dersom det er nødvendig å kombinere de to må det foretas en nøye klinisk monitorering og blodglukosemonitorering (se pkt 4.4). En interaksjon mellom deferasiroks og andre CYP2C8- substrater som paklitaksel kan ikke utelukkes.

Interaksjon med teofyllin og andre legemidler som metaboliseres av CYP1A2

I en studie hos friske frivillige førte samtidig administrering av deferasiroks, som er en CYP1A2-hemmer, (gjentatt dose på 30 mg/kg daglig, formulert som dispergerbar tablett) og CYP1A2-substratet teofyllin (enkeltdose på 120 mg) til en økning i AUC for teofyllin på 84 % (90 % KI: 73 % til 95 %). C_{max} for enkeltdosen ble ikke påvirket, men en økning i C_{max} for teofyllin ved kronisk dosering er

forventet. Samtidig bruk av deferasiroks og teofyllin er derfor ikke anbefalt. Dersom deferasiroks og teofyllin brukes samtidig bør monitorering av teofyllinkonsentrasjonen og reduksjon av teofyllindosen vurderes. En interaksjon mellom deferasiroks og andre CYP1A2-substrater kan ikke utelukkes. For substanser som hovedsakelig metaboliseres av CYP1A2 og har et smalt terapeutisk vindu (f.eks. klozapin, tizanidin), gjelder de samme anbefalingene som for teofyllin.

Annen informasjon

Samtidig administrering av deferasiroks og antacida som inneholder aluminium er ikke formelt undersøkt. Selv om deferasiroks har lavere affinitet for aluminium enn jern, anbefales det ikke at deferasiroks tas sammen med antacida som inneholder aluminium.

Samtidig administrering av deferasiroks og substanser med kjent ulcerogent potensiale, som for eksempel NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre i høye doser), kortikosteroider eller orale bisfosfonater kan øke risikoen for gastrointestinal toksisitet (se pkt. 4.4). Samtidig administrering av deferasiroks og antikoagulantia kan også øke risikoen for gastrointestinal blødning. Nøye klinisk overvåking er nødvendig når deferasiroks kombineres med disse substansene.

Samtidig administrasjon av deferasiroks og busulfan resulterte i økt eksponering for busulfan (AUC), men mekanismen for denne interaksjonen er fortsatt ikke kjent. Hvis mulig bør farmakokinetikken (AUC, clearance) til en testdose av busulfan undersøkes for å kunne gjøre dosejusteringer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

For deferasiroks foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Dyrestudier har vist enkelte reproduksjonstoksiske effekter ved maternalt toksiske doser (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Som forholdsregel anbefales det at Deferasirox Mylan ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Deferasirox Mylan kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.5). Kvinner som kan bli gravide, anbefales å bruke ikke-hormonelle prevensjonsmetoder i tillegg eller alternativt når de bruker Deferasirox Mylan.

Amming

I dyrestudier ble deferasiroks raskt og i stor grad utskilt i morsmelk. Det ble ikke sett effekter på avkommet. Det er ukjent om deferasiroks blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Amming anbefales ikke når Deferasirox Mylan tas.

Fertilitet

Det er ingen fertilitetsdata på mennesker tilgjengelig. Hos dyr ble det ikke funnet effekter på hann- eller hunddyrets fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Deferasirox Mylan har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever mindre vanlige bivirkninger som svimmelhet, bør utvise varsomhet ved bilkjøring eller bruk av maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Ved kronisk behandling med deferasiroks dispergerbare tabletter hos voksne og barn, var de hyppigst rapporterte bivirkningene fra de utførte kliniske studiene gastrointestinale (hovedsakelig kvalme, oppkast, diaré eller magesmerter) og hudutslett. Diaré er oftere rapportert hos barn fra 2 til 5 år og hos eldre. Disse reaksjonene er doseavhengige, som oftest milde til moderate, vanligvis forbigående, og går som oftest over selv om behandlingen fortsetter.

I kliniske studier med deferasiroks forekom doseavhengig økning i serumkreatinin hos ca. 36 % av pasientene, men de fleste forble innenfor normalområdet. Reduksjoner i gjennomsnittlig kreatininclearance har blitt observert hos både pediatrike og voksne pasienter med beta-talassemi og jernoverskudd i løpet av det første behandlingsåret, men det er vist av dette ikke reduseres ytterligere i de påfølgende behandlingsårene. Økninger i levertransaminaser har blitt rapportert. Sikkerhetsovervåkningsplaner for nyre- og leverparametre anbefales. Hørselsforstyrrelser og synsforstyrrelser (uklar linse) er mindre vanlig, og årlige undersøkelser er også anbefalt (se pkt. 4.4).

Alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har vært rapportert ved bruk av Deferasirox Mylan (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene nedenfor er listet opp etter følgende frekvensinndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Ikke kjent:	Pancytopeni ¹ , trombocytopeni ¹ , forverring av anemi ¹ , nøytropeni ¹
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent:	Hypersensitivitetsreaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon og angioødem) ¹
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Ikke kjent:	Metabolsk acidose ¹
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige:	Angst, søvnforstyrrelser
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Hodepine
Mindre vanlige:	Svimmelhet
Øyesykdommer	
Mindre vanlige:	Katarakt, makulopati
Sjeldne:	Optisk nevritt
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige:	Døvhet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	Laryngeale smerter

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige:	Diaré, forstoppelse, oppkast, kvalme, abdominale smerter, abdominal distensjon, dyspepsi
Mindre vanlige:	Gastrointestinal blødning, magesår (inkludert flere sår), duodenalsår, gastritt
Sjeldne:	Øsofagitt
Ikke kjent:	Gastrointestinal perforasjon ¹ , akutt pankreatitt ¹

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige:	Økning i transaminaser
Mindre vanlige:	Hepatitt, cholelithiasis
Ikke kjent:	Leversvikt ^{1,2}

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige:	Utslett, kløe
Mindre vanlige:	Pigmentforstyrrelser
Sjeldne:	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Ikke kjent:	Stevens-Johnson syndrom ¹ , hypersensitivitetsvaskulitt ¹ , urtikaria ¹ , erythema multiforme ¹ , alopeci ¹ , toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ¹

Sykdommer i nyre og urinveier

Svært vanlige:	Økning av kreatinin i blodet
Vanlige:	Proteinuri
Mindre vanlige:	Renal tubulær sykdom ² (ervertet Fanconis syndrom), glukosuri
Ikke kjent:	Akutt nyresvikt ^{1,2} , tubulointerstitiell nefritt ¹ , nefrolitiasis ¹ , renal tubulær nekrose ¹

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige:	Pyreksi, ødem, fatigue
-----------------	------------------------

¹ Bivirkninger som er rapportert i perioden etter markedsføring. Disse er innhentet fra spontanrapporter, hvor det ikke alltid er mulig å fastsette nøyaktig frekvens eller årsakssammenheng relatert til eksponering for legemidlet.

² Alvorlige former assosiert med endringer i bevissthet i forbindelse med hyperammoniemisk encefalopati har vært rapportert.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Gallesten og relaterte sykdommer i galleveiene ble rapportert hos omtrent 2 % av pasientene. Økninger i levertransaminaser ble rapportert som en bivirkning hos 2 % av pasientene. Større økninger i transaminaser enn 10 ganger øvre grense for normalt nivå, noe som tyder på hepatitt, var mindre vanlig (0,3 %). Etter markedsføring har tilfeller av leversvikt, noen med fatalt utfall, blitt rapportert med deferasiroks (se pkt. 4.4). Etter markedsføring har det vært rapporter om metabolsk acidose. De fleste av disse pasientene hadde nedsatt nyrefunksjon, renal tubulopati (Fanconis syndrom) eller diaré, eller tilstander hvor syre-base-ubalanse er en kjent komplikasjon (se pkt. 4.4). Tilfeller av alvorlig akutt pankreatitt ble observert uten påvist underliggende galleveissykdommer. Som for annen jernchelaterende behandling, er det i mindre vanlige tilfeller observert hørselstap av høyfrekvente lyder og uklarheter i linsene (tidlig katarakt) hos pasienter behandlet med deferasiroks (se pkt. 4.4).

Kreatininclearance ved jernoverskudd etter blodoverføring

I en retrospektiv metaanalyse av 2102 voksne og pediatriske pasienter med beta-talassemier og jernoverskudd etter blodoverføring behandlet med deferasiroks dispergerbare tabletter i to randomiserte og fire åpne studier med inntil fem års varighet, ble det observert en reduksjon i gjennomsnittlig kreatininclearance på 13,2 % hos voksne pasienter (95 % KI: -14,4 % til -12,1 %; n = 935) og 9,9 % (95 % KI: -11,1 % til -8,6 %; n = 1142) hos pediatriske pasienter i løpet av det første behandlingsåret. Hos 250 pasienter som ble fulgt i inntil fem år, ble det ikke observert noen ytterligere reduksjon i gjennomsnittlig kreatininclearancenivå.

Klinisk studie hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer

I en 1-årig studie hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi og jernoverskudd (doser av dispergerbare tablett på 10 mg/kg/dag) var diaré (9,1 %), utslett (9,1 %) og kvalme (7,3 %) de hyppigst rapporterte legemiddelrelaterte bivirkningene. Unormale verdier av serumkreatinin og kreatininclearance ble rapportert hos henholdsvis 5,5 % og 1,8 % av pasientene. Forhøyede nivåer av levertransaminaser høyere enn 2 ganger baseline og 5 ganger øvre grense av normalverdien, ble rapportert hos 1,8 % av pasientene.

Pediatrik populasjon

Vekst og kjønnsutvikling ble ikke påvirket hos barn som ble behandlet med deferasiroks i to kliniske studier av opp til fem års varighet (se pkt. 4.4).

Diaré er rapportert hyppigere hos pasienter i alderen 2 til 5 år enn hos eldre pasienter.

Renal tubulopati er hovedsakelig rapportert hos barn og ungdom med beta-talassemi behandlet med deferasiroks. I rapporter mottatt etter markedsføring, forekom en høy andel av tilfellene av metabolsk acidose hos barn i sammenheng med Fanconis syndrom.

Akutt pankreatitt er rapportert, spesielt hos barn og ungdom.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Tidlige tegn på akutt overdosering er fordøyelsessymptomer, slik som abdominalsmerter, diaré, kvalme og oppkast. Lever- og nyrelidelser har blitt rapportert, inkludert tilfeller av forhøyede leverenzym- og kreatininnivåer som normaliserte seg etter seponering av behandlingen. En feiladministrert enkeltdose på 90 mg/kg medførte Fanconi syndrom, som opphørte etter behandling.

Det finnes ingen spesifikk antidot mot deferasiroks. I tillegg til symptomatisk behandling, kan standardprosedyrer for behandling av overdosering være indisert, dersom medisinsk hensiktsmessig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: jernbindende stoffer, ATC-kode: V03AC03 Virkningsmekanisme
Deferasiroks er en oral aktiv chelator som er sterkt selektiv overfor treverdig jern. Det er en tridentat ligand som binder jern med høy affinitet i forholdet 2:1. Deferasiroks fremmer utskillelsen av jern, hovedsakelig i feces. Deferasiroks har lav affinitet til sink og kobber og forårsaker ikke vedvarende lavt serumnivå av disse metallene.

Farmakodynamiske effekter

I en metabolismestudie på jernbalansen hos voksne pasienter med talassemi og jernoverskudd, førte daglige doser deferasiroks på 10, 20 og 40 mg/kg (formulert som dispergerbar tablett) til en gjennomsnittlig netto ekskresjon på henholdsvis 0,119, 0,329 og 0,445 mg Fe/kg kroppsvekt/dag.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kliniske effektstudier ble utført med deferasiroks formulert som dispergerbare tablett. Sammenlignet med deferasiroksformuleringen dispergerbare tablett, er dosen med deferasiroks filmdrasjerte tablett 30 % lavere enn dosen med deferasiroks dispergerbare tablett, rundet av til nærmeste hele tablett (se pkt. 5.2).

Deferasiroks har blitt undersøkt hos 411 voksne (≥ 16 år) og 292 barn (i alderen 2 til < 16 år) med kronisk jernoverskudd etter blodoverføringer. Av barna var 52 stk. i alderen 2 til 5 år. De underliggende årsakene til blodoverføringene omfattet beta-talassemi, sigdcellesykdom og andre medfødte eller ervervede anemier (myelodysplastiske syndromer, Diamond-Blackfan-syndrom, aplastisk anemi og andre svært sjeldne anemier).

Daglig behandling med deferasiroks formulert som dispergerbar tablett med doser på 20 og 30 mg/kg i ett år hos voksne og barn med beta-talassemi som fikk hyppige blodoverføringer, førte til reduksjon i indikatorer for totalt jernnivå i kroppen. Jernkonsentrasjonen i lever ble i gjennomsnitt redusert med henholdsvis ca. $-0,4$ og $-8,9$ mg Fe/g lever (biopsi tørrvekt (dw)), og serumferritin ble i gjennomsnitt redusert med henholdsvis ca. -36 og -926 $\mu\text{g/l}$. Ved de samme dosene var forholdet jernskresjon/jerninntak henholdsvis 1,02 (hvilket indikerer en netto jernbalanse) og 1,67 (hvilket indikerer netto jernutskillelse). Deferasiroks induerte tilsvarende responser hos pasienter med andre anemier og jernoverskudd. Daglige doser på 10 mg/kg (formulert som dispergerbar tablett) i ett år kan opprettholde jernnivået i lever og serumferritinnivåer, og induere netto jernbalanse hos pasienter som får uregelmessige blodoverføringer eller utskiftningstransfusjon. Serumferritin vurdert ved månedlige kontroller reflekterte endringer i jernkonsentrasjonene i lever, noe som indikerer at endringer i serumferritin kan brukes til å monitorere responsen på behandlingen. Begrensede kliniske data (29 pasienter med normal hjertefunksjon i utgangspunktet) ved bruk av MR tyder på at behandling med deferasiroks 10–30 mg/kg/dag (formulert som dispergerbar tablett) i 1 år også kan redusere jernnivåene i hjertet (MRI T2* økte i gjennomsnitt fra 18,3 til 23,0 millisekunder).

Hovedanalysen av den pivotale komparative studien med 586 pasienter med beta-talassemi og jernoverskudd etter blodoverføringer viste ikke non-inferiority av deferasiroks dispergerbare tablett sammenlignet med deferoksamin i analyser av den totale pasientpopulasjonen. Fra post-hoc-analysene av denne studien fremgikk det at kriteriene for non-inferiority ble oppfylt hos en subgruppe av pasientene som hadde jernkonsentrasjon i lever på ≥ 7 mg Fe/g dw og som ble behandlet med deferasiroks dispergerbare tablett (20 og 30 mg/kg) eller deferoksamin (35 til ≥ 50 mg/kg). Hos pasienter med jernkonsentrasjon i lever på < 7 mg Fe/g dw behandlet med deferasiroks dispergerbare tablett (5 og 10 mg/kg) eller deferoksamin (20 til 35 mg/kg) kunne non-inferiority imidlertid ikke fastslås på grunn av ubalanse i dosering av de to chelatorene. Denne ubalansen oppsto fordi pasientene som fikk deferoksamin kunne fortsette på den dosen de fikk før de gikk inn i studien selv om denne var høyere enn den protokolldefinerte dosen. 56 pasienter under 6 år deltok i denne pivotale studien, 28 av dem fikk deferasiroks dispergerbare tablett.

Det fremgikk av prekliniske og kliniske studier at deferasiroks dispergerbare tablett kan være like aktiv som deferoksamin når det brukes i doseforholdet 2:1 (dvs. en dose med deferasiroks dispergerbar tablett som er numerisk halvparten av deferoksamin-dosen). For deferasiroks filmdrasjerte tablett, kan doseforholdet 3:1 vurderes (dvs. en dose med deferasiroks filmdrasjerte tablett som numerisk er en tredjedel av en dose deferoksamin). Doseringsanbefalingen ble imidlertid ikke prospektivt vurdert i de kliniske studiene.

Pasienter med jernkonsentrasjon i lever på ≥ 7 mg Fe/g dw og med ulike, sjeldne anemier eller sigdcellesykdom, som fikk deferasiroks dispergerbare tablett opp til 20 og 30 mg/kg, oppnådde i tillegg en reduksjon i serumferritin og konsentrasjon av jern i lever som var sammenlignbar med det som ble oppnådd hos pasienter med beta-talassemi.

En randomisert, placebokontrollert studie ble gjennomført hos 225 pasienter med MDS (lav- eller middels-1-risiko) og jernoverskudd etter blodoverføring. Resultatene fra studien antyder at deferasiroks har en positiv effekt på hendelsesfri overlevelse (EFS, et sammensatt endepunkt som inkluderte

ikke-fatale hjerte- eller leverhendelser) og serumferritinnivå. Sikkerhetsprofilen var i overensstemmelse med tidligere studier hos voksne pasienter med MDS.

I en 5-årig observasjonsstudie hvor 267 barn i alderen 2 til < 6 år (ved inklusjon) med hemosiderose etter transfusjon fikk deferasiroks, var det ingen klinisk relevante forskjeller i sikkerhet- og tolerabilitetsprofilen til deferasiroks hos pediatriske pasienter i alderen 2 til < 6 år sammenlignet med den generelle voksne og eldre pediatriske populasjonen. Dette inkluderte økninger i serumkreatinin på 33 % og over øvre grense av normalverdi ved ≥ 2 påfølgende anledninger (3,1 %), samt økning i alaninaminotransferase (ALAT) større enn 5 ganger øvre grense av normalverdi (4,3 %). Enkelthendelser med økning i ALAT og aspartataminotransferase ble rapportert hos henholdsvis 20,0 % og 8,3 % av de 145 pasientene som fullførte studien.

I en studie for vurdering av sikkerhet for deferasiroks filmdrasjerte og dispergerbare tabletter ble 173 voksne og pediatriske pasienter med transfusjonsavhengige talassemi eller myelodysplastisk syndrom behandlet i 24 uker. Den observerte sikkerhetsprofilen var sammenlignbar for filmdrasjerte og dispergerbare tabletter.

En åpen 1:1 randomisert studie ble utført på 224 pediatriske pasienter i alderen 2 til < 18 år med transfusjonsavhengig anemi og jernoverskudd for å undersøke etterlevelse, sikkerhet og effekt av behandling med deferasiroks granulater sammenlignet med dispergerbare tabletter. Flertallet av pasientene (142, 63,4 %) i studien hadde beta-thalassemia major, 108 (48,2 %) pasienter fikk jernkelatbehandling (IKT) for første gang (median alder 2 år, 92,6 % i alderen 2 til < 10 år) og 116 (51,8 %) ble IKT-forbehandlet (median alder 7,5 år, 71,6 % i alderen 2 til < 10 år), hvorav 68,1 % tidligere hadde fått deferasiroks). I den primære analysen utført på nye IKT pasienter, var etterlevelsen henholdsvis 84,26 % og 86,84 % for deferasiroks dispergerbare tabletter og deferasiroks granulater, uten statistisk signifikant forskjell etter 24 ukers behandling. Tilsvarende var det ingen statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittlige endringer fra baseline i serumferritin (SF)-verdier mellom de to behandlingsarmene (-171,52 $\mu\text{g/l}$ [95 % KI: -517,40, 174,36] for dispergerbare tabletter [DT] og 4,84 $\mu\text{g/l}$ [95 % KI: -333,58, 343,27] for granulatet, forskjell mellom gjennomsnittene [granulat – DT] 176,36 $\mu\text{g/l}$ [95 % KI: -129,00, 481,72], tosidig p-verdi = 0,25). Studien konkluderte med at det ikke var forskjell i etterlevelse, og effekt mellom behandlingsarmene deferasiroks granulater og deferasiroks dispergerbare tabletter på forskjellige tidspunkter (24 og 48 uker). Sikkerhetsprofilen var generelt sammenlignbar mellom granulat og dispergerbare tabletter.

Hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengige talassemisyndromer og jernoverskudd ble behandling med deferasiroks dispergerbare tabletter undersøkt i en 1-årig, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie. Studien sammenlignet effekten av to ulike deferasiroks dispergerbare tablett- regimer (startdose på 5 og 10 mg/kg/dag, 55 pasienter i hver arm) og av motsvarende placebo (56 pasienter). 145 voksne og 21 pediatriske pasienter var med i studien. Det primære effektmålet var endring i jernkonsentrasjon i lever (LIC) fra baseline etter 12 måneders behandling. Ett av de sekundære effektmålene var endring i serumferritin fra baseline til fjerde kvartal. Ved en startdose på 10 mg/kg/dag, førte deferasiroks dispergerbare tabletter til reduksjoner i målene på total mengde jern i kroppen. Konsentrasjonen av jern i lever ble gjennomsnittlig redusert med 3,80 mg Fe/g dw hos pasienter behandlet med deferasiroks dispergerbare tabletter (startdose 10 mg/kg/dag) og økt med 0,38 mg Fe/g dw hos pasienter behandlet med placebo ($p < 0.001$). Serumferritin ble gjennomsnittlig redusert med 222,0 $\mu\text{g/l}$ hos pasienter behandlet med deferasiroks dispergerbare tabletter (startdose 10 mg/kg/dag) og økt med 115 $\mu\text{g/l}$ hos pasienter behandlet med placebo ($p < 0.001$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Deferasiroks filmdrasjerte tabletter utviser høyere biotilgjengelighet sammenlignet med deferasiroks formulert som dispergerbare tabletter. Etter justering av styrken ved fastende betingelser var den filmdrasjerte tablettformuleringen (styrke på 360 mg) ekvivalent med deferasiroks dispergerbare tabletter (styrke på 500 mg) med hensyn til gjennomsnittsarealet under plasmakonsentrasjonskurven som funksjon av tid (AUC). C_{max} økte med 30 % (90 % KI: 20,3 %–40,0 %); men en klinisk eksponering/responsanalyse viste imidlertid ikke tegn på klinisk relevante effekter ved en slik økning.

Absorpsjon

Deferasiroks (formulert som dispergerbar tablett) absorberes etter oral administrering med en median tid til maksimal plasmakonsentrasjon (t_{max}) på ca. 1,5 til 4 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten (AUC) av deferasiroks (formulert som dispergerbar tablett) er ca. 70 % sammenlignet med intravenøs dose. Den absolutte biotilgjengeligheten av den filmdrasjerte tablettformuleringen er ikke fastslått. Biotilgjengeligheten av deferasiroks filmdrasjerte tabletter var 36 % større enn med dispergerbare tabletter.

En farmakokinetisk studie der man undersøkte effekt av samtidig matinntak ved administrering av de filmdrasjerte tablettene er utført. Friske frivillige i fastende tilstand fikk administrert filmdrasjerte tabletter med samtidig inntak av enten et måltid med lite fett (fettinnhold < 10 % av kaloriene) eller et fettriakt måltid (fettinnhold > 50 % av kaloriene). Studien indikerte at AUC og C_{max} ble noe redusert etter måltidet med lite fett (med henholdsvis 11 % og 16 %). Etter det fettrike måltidet økte AUC og C_{max} (med henholdsvis 18 % og 29 %). Økningene i C_{max} på grunn av endret formulering og på grunn av effekten av et fettriakt måltid kan være additive, og det anbefales derfor at de filmdrasjerte tablettene tas på tom mage eller sammen med et lett måltid.

Distribusjon

Deferasiroks er i stor grad bundet til plasmaproteiner (99 %), nesten utelukkende til serumalbumin, og har et lavt distribusjonsvolum på ca. 14 liter hos voksne.

Biotransformasjon

Deferasiroks metaboliseres hovedsakelig via glukuronidering, med påfølgende biliær ekskresjon. Dekonjugering av glukuronidatene i tarmen, med påfølgende reabsorpsjon (enterohepatisk resirkulasjon), er sannsynlig; i en studie hos friske frivillige medførte administrasjon av kolestyramin etter en enkelt dose deferasiroks en 45 % nedgang i deferasirokseksponering (AUC).

Deferasiroks glukuronideres hovedsakelig av UGT1A1 og i mindre grad av UGT1A3. Det ser ut til at CYP450-katalysert (oksidativ) metabolisme av deferasiroks er lav hos mennesker (ca. 8 %). Det er ikke observert at hydroksyurea hemmer metabolismen av deferasiroks *in vitro*.

Eliminasjon

Deferasiroks og dets metabolitter utskilles primært i feces (84 % av dosen). Det er minimal renal utskillelse av deferasiroks og dets metabolitter (8 % av dosen). Gjennomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) er i området 8 til 16 timer. Transportørene MRP2 og MXR (BCRP) er involvert i ekskresjon av deferasiroks via galle.

Linearitet/ikke-linearitet

C_{max} og AUC_{0-24h} for deferasiroks øker tilnærmet lineært med dosen under "steady-state". Ved gjentatt dosering økte eksponeringen med en akkumulasjonsfaktor på 1,3 til 2,3.

Karakteristika hos pasientgrupper

Barn

Total eksponering av deferasiroks hos ungdom (12 til ≤ 17 år) og barn (2 til < 12 år) etter enkeltdose og gjentatt dosering var lavere enn hos voksne. Hos barn yngre enn 6 år var eksponeringen omtrent 50 % lavere enn hos voksne. Dette er ikke forventet å ha noen klinisk betydning da dosene tilpasses individuelt etter respons.

Kjønn

Kvinner har en moderat lavere tilsynelatende clearance av deferasiroks (17,5 % lavere) sammenlignet med menn. Dette er ikke forventet å ha noen klinisk betydning da dosene tilpasses individuelt etter respons.

Eldre

Farmakokinetikken til deferasiroks er ikke undersøkt hos eldre pasienter (eldre enn 65 år).

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Farmakokinetikken til deferasiroks er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Farmakokinetikken til deferasiroks ble ikke påvirket av levertransaminasenivåer opp til 5 ganger øvre grense av normalområdet.

I en klinisk studie som brukte enkeltdoser på 20 mg/kg deferasiroks formulert som dispergerbare tablett var gjennomsnittlig eksponering økt med 16 % hos personer med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) og med 76 % hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B), sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Gjennomsnittlig C_{max} for deferasiroks hos personer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon var økt med 22 %. Eksponering var økt 2,8 ganger hos én person med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet. De viktigste funnene var nyretoksisitet og uklare linser (katarakt). Lignende funn ble sett hos nyfødte og hos unge dyr. Nyretoksisiteten antas å hovedsakelig skyldes jerntap hos dyr som ikke på forhånd hadde jernoverskudd.

In vitro tester på gentoksisitet var negative (Ames test, kromosomavvikstest). Deferasiroks forårsaket imidlertid *in vivo* dannelse av mikronuklei i benmargen, men ikke i lever, ved dødelige doser hos rotter uten jernoverskudd. Slike effekter ble ikke sett hos rotter med jernoverskudd. Deferasiroks var ikke karsinogent når det ble gitt til rotter i en 2-årig studie og til transgene p53^{+/-} heterozygote mus i en 6-måneders studie.

Potensialet for reproduksjonstoksisitet ble vurdert i rotter og kaniner. Deferasiroks var ikke teratogent, men forårsaket økt frekvens av skjelettvariasjoner og dødfødsler hos rotter ved høye doser som var svært toksiske for mor-dyr uten jernoverskudd. Deferasiroks forårsaket ikke andre effekter på fertilitet eller reproduksjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon (type A)
Povidon (K30)
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri
Poloksamer (P 188)

Drasjering:

Hypromellose
Indigokarmin aluminiumlake (E132)
Titandioksid (E 171)
Makrogol/PEG (6000)
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klar gjennomsiktig PVC/PVDC/aluminium-blister inneholdende 30 eller 90 filmdrasjerte tablett og endoseblisterpakning på 30 × 1 tablett.

Deferasirox Mylan 360 mg filmdrasjerte tablett er også tilgjengelig i en blisterpakning på 300 tablett.

Hvit HDPE-flaske med hvitt, ugjennomskinnelig polypropylen (PP)-skrulokk med aluminiumsforsegling inneholdende 90 eller 300 filmdrasjerte tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Deferasirox Mylan 90 mg filmdrasjerte tablett

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 filmdrasjerte tablett

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 filmdrasjerte tablett

EU/1/19/1386/011
EU/1/19/1386/012

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26 september 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
2900 Komarom
UNGARN

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Deferasirox Mylan i hvert medlemsland må innehaveren av markedsføringstillatelsen bli enig med nasjonale myndigheter om innhold og format på opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjon til media, distribusjonsform og andre aspekter av programmet.

Opplæringsprogrammet har som mål å informere helsepersonell og pasienter for å redusere risikoen for:

- Non-compliance i forhold til dosering og biologisk monitorering
- Feilmedisinering på grunn av bytte mellom formuleringer som er tilgjengelig på markedet fra ulike innehavere av markedsføringstillatelser (dispergerbare tablett og filmdrasjerte tablett/granulat).

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal, ved lansering, sikre at i hvert medlemsland hvor Deferasirox Mylan markedsføres skal helsepersonell og pasienter som forventes å forskrive, utlevere og bruke Deferasirox Mylan motta følgende opplæringspakke:

- Opplæringsmaterieil for leger
- Informasjonspakke til pasienter

Periodiske distribusjoner etter lansering skal gjøres, spesielt etter vesentlige sikkerhetsendringer av produktinformasjonen som medfører oppdateringer av opplæringsmateriellet.

Opplæringsmateriellet til legen bør inneholde:

- Preparatomtalen
- Veiledning til helsepersonell

Veiledningen til helsepersonell skal inneholde følgende nøkkelementer:

- Beskrivelse av tilgjengelige formuleringer av deferasiroks på markedet (f.eks. dispergerbare tablett, filmdrasjerte tablett og granulat)
 - Forskjellige doseringsregimer
 - Forskjellige vilkår for administrering
 - Konverteringstabell for dosering ved bytte fra en formulering til en annen
- Anbefalte doser og retningslinjer for behandlingsstart
- Behovet for månedlig monitorering av serumferritin
- At deferasiroks forårsaker økninger i serumkreatinin hos enkelte pasienter
 - Behovet for monitorering av serumkreatinin
 - To ganger før initiering av behandling
 - Ukentlig den første måneden etter initiering eller etter endring av behandlingen
 - Deretter månedlig
 - Behovet for å redusere dosen med 10 mg/kg dersom serumkreatinin øker:
 - Hos voksne: > 33 % over nivået ved baseline og kreatininclearance < nedre grense for normalområdet (90 ml/min)
 - Hos barn: enten > øvre grense for normalområdet eller dersom kreatininclearance faller til < nedre grense for normalområdet ved to påfølgende visitter.
 - Behovet for å avbryte behandlingen etter en dosereduksjon dersom serumkreatinin øker:
 - Hos voksne og barn: vedvarende > 33 % over nivået ved baseline eller dersom kreatininclearance < nedre grense for normalområdet (90 ml/min)
 - Behovet for å vurdere nyrebiopsi:
 - Dersom serumkreatinin er forhøyet og dersom andre avvik har blitt oppdaget (f.eks. proteinuri, tegn på Fanconi syndrom).
- Viktigheten av å måle kreatininclearance
- Kort oversikt over metodene for å måle kreatininclearance

- At økninger i serumtransaminaser kan forekomme hos pasienter behandlet med Deferasirox Mylan
 - Behovet for leverfunksjonstester før forskrivning, deretter månedlig eller oftere dersom klinisk indisert
 - Ingen forskrivning til pasienter med eksisterende alvorlig leversykdom
 - Behovet for å avbryte behandlingen dersom vedvarende og progressiv økning av leverenzymene observeres
- Behovet for årlig kontroll av hørsel og syn

- Behovet for en veiledningstabell som illustrerer målingene som skal gjøres før behandling initieres av serumkreatinin, kreatininclearance, proteinuri, leverenzymene, ferritin, slik som:

Før initiering av behandling	
Serumkreatinin ved Dag – X	Verdi 1
Serumkreatinin ved Dag – Y	Verdi 2

X og Y er dagene (skal bestemmes) når målingene før initiering av behandling bør gjennomføres

- En advarsel om risikoen for at det bindes for mye jern og om behovet for nøye monitorering av serumferritinnivåer og nyre- og leverfunksjon.
- Retningslinjene for dosejusteringer og behandlingsavbrudd når målkonsentrasjoner for serumferritin +/- jern i lever er nådd.
- Anbefalinger for behandling av ikke-transfusjonsavhengig talassemi (NTDT) syndromer:
 - Informasjon om at kun én behandling foreslås for NTDT pasienter
 - En advarsel om nødvendigheten av tettere overvåking av jernkonsentrasjoner i lever og serumferritin hos den pediatriske populasjonen.
 - En advarsel om de, for tiden ukjente, sikkerhetsmessige konsekvensene ved langtidsbehandling hos den pediatriske populasjonen.

Informasjonspakken til pasienter bør inneholde:

- Pakningsvedlegg
- Veiledning til pasienten

Veiledningen til pasienten bør inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Informasjon om behovet for regelmessig monitorering, samt når dette skal gjennomføres, av serumkreatinin, kreatininclearance, proteinuria, leverenzymene, ferritin
- Informasjon om at nyrebiopsi kan bli vurdert dersom det oppstår signifikante renale avvik
- Tilgjengeligheten av flere orale formuleringer (f.eks. dispergerbare tabletter, filmdrasjerte tabletter og granulater) og de viktigste forskjellene knyttet til disse formuleringene (dvs. ulikt doseringsregime, ulike forhold ved administrering, spesielt med mat)

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE (BLISTER OG FLASKE)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Deferasirox Mylan 90 mg filmdrasjerte tabletter
deferasiroks

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 90 mg deferasiroks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett (tablett)

[Blister]

30 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter

[Endoseblisterpakning]

30 × 1 filmdrasjerte tabletter

[Flasker]:

90 filmdrasjerte tabletter

300 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk. Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Deferasirox Mylan 90 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE (BLISTER OG FLASKE)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Deferasirox Mylan 180 mg filmdrasjerte tabletter
deferasiroks

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 180 mg deferasiroks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett (tablett)

[Blister]

30 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter

[Endoseblisterpakning]

30 × 1 filmdrasjerte tabletter

[Flasker]

90 filmdrasjerte tabletter

300 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk. Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Deferasirox Mylan 90 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE (BLISTER OG FLASKE)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Deferasirox Mylan 360 mg filmdrasjerte tabletter
deferasiroks

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 360 mg deferasiroks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett (tablett)

[Blister]

30 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter

300 filmdrasjerte tabletter

[Endoseblisterpakning]

30 × 1 filmdrasjerte tabletter

[Flasker]

90 filmdrasjerte tabletter

300 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Deferasirox Mylan 360 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Deferasirox Mylan 90 mg filmdrasjerte tabletter
deferasiroks

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 90 mg deferasiroks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett (tablett)

90 filmdrasjerte tabletter
300 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Deferasirox Mylan 180 mg filmdrasjerte tabletter
deferasiroks

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 180 mg deferasiroks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett (tablett)

90 filmdrasjerte tabletter
300 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Deferasirox Mylan 360 mg filmdrasjerte tabletter
deferasiroks

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 360 mg deferasiroks.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett (tablett)

90 filmdrasjerte tabletter
300 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Deferasirox Mylan 90 mg filmdrasjerte tabletter deferasiroks

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Ltd

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Deferasirox Mylan 180 mg filmdrasjerte tabletter deferasiroks

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Ltd

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Deferasirox Mylan 360 mg **filmdrasjerte** tabletter deferasiroks

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Ltd

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Deferasirox Mylan 90 mg filmdrasjerte tabletter
Deferasirox Mylan 180 mg filmdrasjerte tabletter
Deferasirox Mylan 360 mg filmdrasjerte tabletter
deferasiroks

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Deferasirox Mylan er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Deferasirox Mylan
3. Hvordan du bruker Deferasirox Mylan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Deferasirox Mylan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Deferasirox Mylan er og hva det brukes mot

Hva Deferasirox Mylan er

Deferasirox Mylan inneholder et virkestoff som kalles deferasiroks. Det er et jernbindende stoff, som er et legemiddel som brukes til å fjerne overflødig jern fra kroppen (også kalt jernoverskudd). Det fanger opp og fjerner jern som deretter skilles ut, for det meste gjennom avføringen.

Hva Deferasirox Mylan brukes mot

Gjentatte blodoverføringer kan være nødvendig hos pasienter med forskjellige typer anemi (for eksempel talassemi, sigdcellesykdom eller myelodysplastiske syndromer (MDS)). Gjentatte blodoverføringer kan imidlertid føre til en opphopning av overflødig jern. Dette skyldes at blodet inneholder jern, og at kroppen ikke har noen naturlig metode for å fjerne det overflødig jernet du får ved blodoverføringer. Hos pasienter med talassemi som ikke krever blodoverføringer kan også jernoverskudd utvikles over tid. Dette skyldes i hovedsak økt opptak av jern fra maten som en reaksjon på det lave antallet blodlegemer. Over tid kan det overflødig jernet skade viktige organer som lever og hjerte. Medisiner som kalles *jernbindende stoff* brukes til å fjerne overflødig jern og redusere risikoen for organskade.

Deferasirox Mylan brukes til å behandle kronisk jernoverskudd som skyldes hyppige blodoverføringer hos pasienter med beta-talassemi major i alderen 6 år og oppover.

Deferasirox Mylan brukes også til å behandle kronisk jernoverskudd når deferoxaminbehandling er kontraindisert eller utilstrekkelig hos pasienter med beta-talassemi major med jernoverskudd på grunn av sjeldne blodoverføringer, hos pasienter med andre typer anemier og hos barn i alderen 2 til 5 år.

Deferasirox Mylan brukes også når deferoxaminbehandling er kontraindisert eller uegnet til å behandle pasienter i alderen 10 år eller eldre som har jernoverskudd som er forbundet med talassemi, men som ikke er avhengige av blodoverføringer.

2. Hva du må vite før du bruker Deferasirox Mylan

Bruk ikke Deferasirox Mylan:

- dersom du er allergisk overfor deferasiroks eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). **Informér legen din før du tar Deferasirox Mylan** dersom dette gjelder deg. Be legen din om råd hvis du tror du kan være allergisk.
- hvis du har en moderat eller alvorlig nyresykdom.
- hvis du for tiden bruker andre jernbindende legemidler.

Deferasirox Mylan er ikke anbefalt:

- hvis du har langtkommet myelodysplastisk syndrom (MDS: nedsatt produksjon av blodceller i benmargen) eller langtkommet kreft.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Deferasirox Mylan:

- dersom du har problemer med nyre eller lever.
- dersom du har hjerteproblemer på grunn av jernoverskudd.
- dersom du opplever en markant nedgang i urinproduksjonen din (tegn på nyreproblem).
- dersom du får et kraftig utslett, eller opplever vanskeligheter med å puste og svimmelhet eller du hovner opp, først og fremst i ansiktet og halsen (tegn på alvorlig allergisk reaksjon, se også avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- dersom du opplever en kombinasjon av noen av følgende symptomer: utslett, rød hud, sår på leppene, øynene eller munnen, hudavskalling, høy feber, influensalignende symptomer, forstørrede lymfeknuter (tegn på alvorlig hudreaksjon, se også avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- dersom du opplever en kombinasjon av tretthet, smerter øverst til høyre i magen, gulfarge eller økt gulfarging av huden eller øynene og mørk urin (tegn på leverproblemer).
- dersom du opplever vanskeligheter med å tenke, huske informasjon eller løse problemer, er mindre oppmerksom eller bevisst eller føler deg veldig trøtt og har lite energi (tegn på høyt nivå av ammoniakk i blodet ditt, som kan være relatert til lever- eller nyreproblemer, se også avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- dersom du kaster opp blod og/eller har mørk avføring.
- dersom du ofte har magesmerter, særlig etter at du har spist eller tatt Deferasirox Mylan.
- dersom du ofte har halsbrann.
- dersom du har et lavt antall blodplater eller hvite blodceller i blodprøvene dine.
- dersom du har tåkesyn.
- dersom du har diaré eller oppkast.

Dersom du opplever noe av dette, informer legen din umiddelbart.

Oppfølging av din Deferasirox Mylan-behandling

I løpet av behandlingen vil det bli tatt regelmessige blod- og urinprøver av deg. Disse prøvene overvåker jernnivået i kroppen din (*ferritin*-nivået i blodet) for å se hvor godt Deferasirox Mylan virker. Prøvene vil også overvåke nyrefunksjonen din (kreatininnivå i blodet, forekomst av proteiner i urinen) og leverfunksjonen (transaminasenivå i blodet). Legen din vil kanskje avgjøre at du må ta en nyrebiopsi (vevsprøve), dersom han/hun mistenker betydelig nyreskade. Det kan også hende at du må ta en MR-undersøkelse (magnettomografi) for å sjekke hvor mye jern det er i leveren din. Legen din vil ta hensyn til disse prøvene for å avgjøre riktig dose Deferasirox Mylan til deg og vil bruke disse prøvene for å se når du skal slutte å bruke Deferasirox Mylan.

Som en forholdsregel vil synet ditt og hørselen din bli testet årlig mens du får behandling.

Andre legemidler og Deferasirox Mylan

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Dette gjelder særlig:

- andre jernbindende legemidler, som ikke må tas sammen med Deferasirox Mylan,
- syrenøytraliserende legemidler til behandling av halsbrann som inneholder aluminium. Disse bør ikke tas samme tid på dagen som Deferasirox Mylan,

- ciklosporin (brukes for å forhindre at kroppen avstøter et transplantert organ eller for andre tilstander som f. eks. alvorlig leddgikt (reumatoid artritt) eller alvorlig atopisk eksem (atopisk dermatitt)),
- simvastatin (brukes for å senke kolesterolet),
- enkelte smertestillende legemidler eller betennelsesdempende legemidler (f.eks. acetylsalisylsyre, ibuprofen, kortikosteroider),
- orale bisfosfonater (brukes for å behandle benskjørhet (osteoporose)),
- blodfortynnende legemidler (brukes for å forhindre eller behandle blodpropp),
- hormonelle prevensjonsmidler (p-piller),
- bepridil, ergotamin (brukes mot hjerteproblemer og migrene),
- repaglinid (brukes for å behandle diabetes),
- rifampicin (brukes for å behandle tuberkulose),
- fenytoin, fenobarbital, karbamazepin (brukes for å behandle epilepsi),
- ritonavir (brukt i behandling av HIV-infeksjon),
- paklitaksel (brukt i kreftbehandling),
- teofyllin (brukes for å behandle lungesykdommer som astma),
- klozapin (brukt i behandling av psykiske lidelser som schizofreni),
- tizanidin (brukt som muskelavslappende),
- kolestyramin (brukt for å senke kolesterolnivået i blodet),
- busulfan (brukes som behandling før transplantasjon for å ødelegge den opprinnelige benmargen før transplantasjon),
- midazolam (brukes for å behandle angst og/eller søvnproblemer).

Det kan være nødvendig med ekstra tester for å kontrollere blodnivået av noen av disse legemidlene.

Eldre personer (i alderen 65 år og oppover)

Personer i alderen 65 år og oppover kan bruke samme dose Deferasirox Mylan som øvrige voksne. Eldre pasienter kan oppleve flere bivirkninger (spesielt diaré) enn yngre pasienter. De bør følges nøye opp av legen med tanke på bivirkninger som kan gjøre det nødvendig å justere dosen.

Barn og ungdom

Deferasirox Mylan kan brukes av barn og ungdom som får regelmessig blodoverføring i alderen 2 år og oppover og hos barn og ungdom som ikke får regelmessig blodoverføring i alderen 10 år og oppover. Legen vil tilpasse dosen i henhold til at pasienten vokser.

Deferasirox Mylan anbefales ikke til barn under 2 år.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Deferasirox Mylan bør ikke brukes under graviditet dersom det ikke er helt nødvendig.

Dersom du bruker et hormonelt prevensjonsmiddel for å unngå graviditet, bør du i tillegg eller istedenfor bruke en annen type prevensjonsmiddel (f.eks. kondom), fordi Deferasirox Mylan kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler.

Amming anbefales ikke ved behandling med Deferasirox Mylan.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler deg svimmel etter at du har tatt Deferasirox Mylan, må du ikke kjøre eller bruke noe verktøy eller maskiner før du føler deg normal igjen.

Deferasirox Mylan inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Deferasirox Mylan

Behandlingen med Deferasirox Mylan vil overvåkes av en lege med erfaring i behandling av jernoverskudd forårsaket av blodoverføringer.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Snakk med lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye Deferasirox Mylan du skal ta

Dosen Deferasirox Mylan er avhengig av kroppsvekten til hver enkelt pasient. Legen din vil beregne den nødvendige dosen for deg og fortelle deg hvor mange tabletter du skal ta hver dag.

- Den vanlige dosen for Deferasirox Mylan filmdrasjerte tabletter ved behandlingsstart for pasienter som får regelmessige blodoverføringer, er 14 mg/kg kroppsvekt/dag. Legen din kan anbefale en høyere eller lavere startdose i henhold til dine individuelle behandlingsbehov.
- Den vanlige dosen for Deferasirox Mylan filmdrasjerte tabletter ved behandlingsstart for pasienter som ikke får regelmessige blodoverføringer, er 7 mg/kg kroppsvekt/dag.
- Legen din kan senere endre behandlingen din til en høyere eller lavere dose, avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen.

Maksimal anbefalt daglig dose av Deferasirox Mylan filmdrasjerte tabletter er:

- 28 mg/kg kroppsvekt for pasienter som får regelmessige blodoverføringer,
- 14 mg/kg kroppsvekt for voksne pasienter som ikke får regelmessige blodoverføringer,
- 7 mg/kg kroppsvekt for barn og ungdom som ikke får regelmessige blodoverføringer.

Deferasiroks kan også fåes som ”dispergerbare” (oppløselige) tabletter. Dersom du bytter fra dispergerbare tabletter til disse filmdrasjerte tablettene, vil du behøve en dosejustering.

Når skal du ta Deferasirox Mylan

- Ta Deferasirox Mylan én gang daglig, hver dag, til omtrent samme tid hver dag sammen med litt vann.
- Ta Deferasirox Mylan filmdrasjerte tabletter enten på tom mage eller sammen med et lett måltid. Dersom du tar Deferasirox Mylan til samme tid hver dag, vil det også være lettere for deg å huske å ta tablettene.

Hvis du ikke kan svelge hele tabletter, kan Deferasirox Mylan filmdrasjerte tabletter knuses og tas ved å drysse hele dosen på bløt mat, f.eks. yoghurt eller eplemos. Hele dosen skal tas umiddelbart. Skal ikke lagres for senere bruk.

Hvor lenge du skal bruke Deferasirox Mylan

Fortsett å ta Deferasirox Mylan daglig så lenge legen din ber deg om det. Dette er en langtidsbehandling som kan pågå i måneder eller år. Legen din vil overvåke tilstanden din regelmessig for å undersøke om behandlingen har ønsket effekt (se også avsnitt 2: ”Oppfølging av din Deferasirox Mylan-behandling”).

Snakk med legen din dersom du lurer på hvor lenge du skal ta Deferasirox Mylan.

Dersom du tar for mye Deferasirox Mylan

Kontakt lege eller sykehus umiddelbart for å få veiledning hvis du har tatt for mye Deferasirox Mylan eller hvis noen har tatt tablettene dine ved et uhell. Vis legen pakken med tabletter. Umiddelbar medisinsk behandling kan være nødvendig. Du kan oppleve bivirkninger som magesmerter, diaré, kvalme og oppkast, og nyre- eller leverproblemer som kan være alvorlige.

Dersom du har glemt å ta Deferasirox Mylan

Dersom du glemmer en dose skal du ta den så snart du husker det den samme dagen. Ta den neste dosen som planlagt. Du skal ikke ta dobbel dose neste dag som erstatning for glemt(e) tablett(er).

Dersom du avbryter behandling med Deferasirox Mylan

Du må ikke avbryte behandlingen med Deferasirox Mylan med mindre legen din forteller deg det. Dersom du avbryter behandlingen, vil det overflødige jernet ikke lenger bli fjernet fra kroppen din (se også avsnittet ovenfor, ”Hvor lenge du skal bruke Deferasirox Mylan”).

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate og vil vanligvis forsvinne noen få dager til noen få uker etter behandlingsstart.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og gi behov for umiddelbart medisinsk tilsyn.

*Disse bivirkningene er **mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer) eller **sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).*

- Dersom du får et kraftig utslett eller opplever pustevansker og svimmelhet eller hevelser, først og fremst i ansiktet og halsen (tegn på en alvorlig allergisk reaksjon),
- Dersom du opplever en kombinasjon av noen av følgende symptomer: utslett, rød hud, blemmer på leppene, øynene eller munnen, hudavskalling, høy feber, influensalignende symptomer, forstørrede lymfeknuter (tegn på alvorlige hudreaksjoner),
- Dersom du oppdager en markant nedgang i urinproduksjonen din (tegn på nyreproblemer),
- Dersom du opplever en kombinasjon av tretthet, smerter øverst til høyre i magen, gulfarge eller økt gulfarging av huden eller øynene og mørk urin (tegn på leverproblemer),
- Dersom du opplever vanskeligheter med å tenke, huske informasjon eller løse problemer, er mindre oppmerksom eller bevisst eller føler deg veldig trøtt og har lite energi (tegn på høyt nivå av ammoniakk i blodet ditt, som kan være relatert til lever- eller nyreproblemer og kan føre til endringer i hvordan hjernen din fungerer),
- Dersom du kaster opp blod og/eller har mørk avføring,
- Dersom du ofte har magesmerter, særlig etter at du har spist eller tatt Deferasirox Mylan,
- Dersom du ofte har halsbrann,
- Dersom du opplever delvis synstap,
- Dersom du opplever sterke smerter øverst i magen (pankreatitt),

stopp å ta dette legemidlet og informer legen din umiddelbart.

Noen bivirkninger kan bli alvorlige.

*Disse bivirkningene er **mindre vanlige**.*

- Dersom du får uklart syn eller tåkesyn,
- Dersom du får redusert hørsel,

informér legen din snarest mulig.

Andre bivirkninger

***Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)*

- Forstyrrelse i nyrefunksjonstester.

***Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)*

- Sykdommer i mage eller tarm, f.eks. kvalme, oppkast, diaré, magesmerter, oppblåsthet, forstoppelse, dårlig fordøyelse
- Utslett
- Hodepine
- Påvirkning av leverfunksjonstester
- Kløe
- Påvirkning av urinprøve (protein i urinen)

Informér legen din dersom noen av disse bivirkningene blir alvorlige.

***Mindre vanlige** (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)*

- Svimmelhet
- Feber

- Sår hals
- Hevelse i armer eller ben
- Endret hudfarge
- Engstelse
- Søvnforstyrrelse
- Tretthet

Informer legen din dersom noen av disse bivirkningene blir alvorlige.

Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- En reduksjon i antallet celler som er involvert i blodets evne til å levre seg (trombocytopeni), i antallet røde blodceller (forverret anemi), i antallet hvite blodceller (neutropeni) eller i antallet av alle typer blodceller (pancytopeni)
- Hårtap
- Nyresteiner
- Lav urinproduksjon
- Rift i magesekken eller tarmen som kan være smertefull og forårsake kvalme
- Sterke smerter øverst i magen (pankreatitt)
- Unormalt syrenivå i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Deferasirox Mylan

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisteren/merkelappen og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Bruk ikke pakninger som er ødelagt eller viser tegn på å ha vært åpnet tidligere.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Deferasirox Mylan

Virkestoff er deferasiroks.

- Hver filmdrasjert tablett av Deferasirox Mylan 90 mg inneholder 90 mg deferasiroks.
- Hver filmdrasjert tablett av Deferasirox Mylan 180 mg inneholder 180 mg deferasiroks.
- Hver filmdrasjert tablett av Deferasirox Mylan 360 mg inneholder 360 mg deferasiroks.

Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika og poloksamer. Tablettedrasjeringen inneholder: hypromellose, titandioksid (E171), makrogol/PEG (6000), talkum, indigokarmin aluminiumlake (E132).

Hvordan Deferasirox Mylan ser ut og innholdet i pakningen

Deferasirox Mylan leveres som filmdrasjerte tabletter.

- Deferasirox Mylan 90 mg filmdrasjerte tabletter er blåfargede, filmdrasjerte, kapselformede, bikonvekse tabletter med "M" trykt på den ene siden av tablett og "DF" på den andre siden.
- Deferasirox Mylan 180 mg filmdrasjerte tabletter er blåfargede, filmdrasjerte, kapselformede, bikonvekse tabletter med "M" trykt på den ene siden av tablett og "DF 1" på den andre siden.
- Deferasirox Mylan 360 mg filmdrasjerte tabletter er blåfargede, filmdrasjerte, kapselformede, bikonvekse tabletter med "M" trykt på den ene siden av tablett og "DF 2" på den andre siden.

Deferasirox Mylan er tilgjengelig i klare, gjennomsiktige PVC/PVdC/aluminium-blisterpakninger inneholdende 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter, i en endoseblisterpakning på 30 tabletter samt i hvite plastflasker med hvitt ugjennomsiktig skrulokk og aluminiumsforsegling inneholdende 90 og 300 tabletter.

Deferasirox Mylan 360 mg filmdrasjerte tabletter er også tilgjengelig i blisterpakninger på 300 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28116932

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Viatrix AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

France

Viartis Santé
Tél : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.