ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deferasirox Mylan 90 mg tabletki powlekane
Deferasirox Mylan 180 mg tabletki powlekane
Deferasirox Mylan 360 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Deferasirox Mylan 90 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 90 mg deferazyroksu.

Deferasirox Mylan 180 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 180 mg deferazyroksu.

Deferasirox Mylan 360 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 360 mg deferazyroksu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (Tabletki)

Deferasirox Mylan 90 mg tabletki powlekane

Tabletka powlekana barwy niebieskiej, w kształcie kapsułki, dwuwypukła z wytłoczonym "ᗰ" po jednej stronie i „DF" po drugiej stronie tabletki.
Wymiary tabletki to w przybliżeniu 10,00 mm x 4,5 mm.

Deferasirox Mylan 180 mg tabletki powlekane

Tabletka powlekana barwy niebieskiej, w kształcie kapsułki, dwuwypukła z wytłoczonym "ᗰ" po jednej stronie i „DF 1" po drugiej stronie tabletki.
Wymiary tabletki to w przybliżeniu 12,8 mm x 6,0 mm.

Deferasirox Mylan 360 mg tabletki powlekane

Tabletka powlekana barwy niebieskiej, w kształcie kapsułki, dwuwypukła z wytłoczonym "ᗰ" po jednej stronie i „DF 2" po drugiej stronie tabletki.
Wymiary tabletki to w przybliżeniu 17 mm x 6,7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Deferasirox Mylan jest wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku 6 lat i starszych.

Deferasirox Mylan jest także wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie, w następujących grupach pacjentów:

- u dzieci z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku od 2 do 5 lat,
- u dorosłych, dzieci i młodzieży z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku nieczęstych transfuzji krwi (<7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku 2 lat i starszych,
- u dorosłych, dzieci i młodzieży z innymi rodzajami niedokrwistości w wieku 2 lat i starszych.

Deferasirox Mylan jest również wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem wymagającego terapii chelatującej, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub niewystarczające u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi, w wieku 10 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wszystkie informacje w ChPL związane z tabletkami do sporządzania zawiesiny doustnej odnoszą się do produktów leczniczych różnych podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zawierających substancję czynną deferazyroks w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny.

Leczenie produktem leczniczym Deferasirox Mylan powinno być rozpoczynane i prowadzone przez lekarzy doświadczonych w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem.

Dawkowanie

Obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi

Zaleca się, aby leczenie rozpoczynać po przetoczeniu około 20 jednostek (około 100 ml/kg mc.) koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) lub, gdy istnieją dowody z obserwacji klinicznej potwierdzające występowanie przewlekłego obciążenia żelazem (np. stężenie ferrytyny w surowicy >1000 µg/l). Dawki (w mg/kg mc.) należy obliczyć, a następnie zaokrąglić do najbliższej wartości, którą można podać w całych tabletkach.

Terapię chelatującą żelazo stosuje się w celu usunięcia żelaza podanego podczas transfuzji i, w razie konieczności, zmniejszenia istniejącego obciążenia żelazem.

Należy zachować ostrożność podczas terapii chelatującej, aby zminimalizować ryzyko nadmiernej chelatacji u wszystkich pacjentów (patrz punkt 4.4).

W UE produkty lecznicze zawierające deferazyroks są dostępne w postaci tabletek powlekanych i tabletek do sporządzania zawiesiny, sprzedawanych pod różnymi nazwami handlowymi jako generyczne alternatywy deferazyroksu. Ze względu na różne profile farmakokinetyczne, konieczne jest podanie o 30% mniejszej dawki deferazyroksu tabletek powlekanych w porównaniu z zalecaną dawką deferazyroksu tabletek do sporządzania zawiesiny (patrz punkt 5.1).

Tabela 1 Zalecane dawki w leczeniu obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi

	Tabletki powlekane	**Transfuzje**	**Stężenie ferrytyny w surowicy**
Dawka początkowa	**14 mg/kg mc./dobę**	Po 20 jednostkach (około 100 ml/kg mc.) KKCz	lub >1000 µg/l
Alternatywne dawki początkowe	21 mg/kg mc./dobę	>14 ml/kg mc./miesiąc KKCz (około >4 jednostki/ miesiąc dla osoby dorosłej)	
	7 mg/kg mc./dobę	<7 ml/kg mc./miesiąc KKCz (około <2 jednostki/ miesiąc dla osoby dorosłej)	
Pacjenci skutecznie leczeni deferoksaminą	Jedna trzecia dawki deferoksaminy		
Monitorowanie			**Co miesiąc**
Zakres docelowy			**500-1000 µg/l**
Etapy dostosowywania dawki (co 3-6 miesięcy)	**Zwiększanie** 3,5 - 7 mg/kg mc./dobę Do 28 mg/kg mc./dobę		>2500 µg/l
	Zmniejszanie 3,5 - 7 mg/kg mc./dobę U pacjentów leczonych dawkami >21 mg/kg mc./dobę		<2500 µg/l
	- Gdy osiągnięte zostaną wartości docelowe		500-1000 µg/l
Dawka maksymalna	**28 mg/kg mc./dobę**		
Rozważyć przerwanie leczenia			<500 µg/l

Dawka początkowa
Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Deferasirox Mylan, tabletki powlekane to 14 mg/kg mc. na dobę.

Można rozważyć podanie dawki początkowej 21 mg/kg mc. na dobę u pacjentów, którzy wymagają zmniejszenia zwiększonego stężenia żelaza w organizmie i którzy otrzymują również ponad 14 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg mc. na miesiąc (w przybliżeniu >4 jednostki na miesiąc u dorosłych pacjentów).

Można rozważyć podanie dawki początkowej 7 mg/kg mc. na dobę u pacjentów, którzy nie wymagają zmniejszenia stężenia żelaza w organizmie i którzy otrzymują także mniej niż 7 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg mc. na miesiąc (w przybliżeniu <2 jednostki na miesiąc u dorosłych pacjentów). Odpowiedź pacjentów musi być ściśle kontrolowana, a jeśli leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, powinno być rozważone zwiększenie dawki (patrz punkt 5.1).

W przypadku pacjentów już skutecznie leczonych deferoksaminą, można rozważyć podanie produktu leczniczego Deferasirox Mylan, tabletki powlekane w dawce początkowej odpowiadającej jednej trzeciej dawki deferoksaminy (np. u pacjenta otrzymującego deferoksaminę w dawce 40 mg/kg mc. na dobę przez 5 dni w tygodniu - lub dawkę równoważną - można zmienić dawkę początkową produktu leczniczego Deferasirox Mylan, tabletki powlekane na 14 mg/kg mc. na dobę). Jeśli to spowoduje, że dawka dobowa będzie mniejsza niż 14 mg/kg mc., odpowiedź pacjentów musi być monitorowana,

a jeśli nie uzyskano wystarczającej skuteczności leczenia powinno być rozważone zwiększenie dawki (patrz punkt 5.1).

Dostosowanie dawki
Zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy, a w razie konieczności dostosowanie dawki produktu leczniczego Deferasirox Mylan co 3 do 6 miesięcy w zależności od tendencji w stężeniu ferrytyny w surowicy. Dostosowywanie dawki należy przeprowadzać stopniowo, zmieniając ją jednorazowo o 3,5 do 7 mg/kg mc., w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta i celów terapeutycznych (utrzymanie lub zmniejszenie obciążenia żelazem). U pacjentów bez odpowiedniej odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu dawek 21 mg/kg mc. (np. ze stężeniami ferrytyny w surowicy stale utrzymującymi się powyżej 2500 µg/l i nie wykazującymi tendencji spadkowej w miarę upływu czasu), można rozważyć podanie dawek do 28 mg/kg mc. Dostępne dane z badań klinicznych dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania deferazyroksu w tabletkach do sporządzania zawiesiny doustnej w dawkach większych niż 30 mg/kg mc. obecnie są ograniczone (264 pacjentów poddanych obserwacji trwającej średnio rok po zwiększeniu dawki). Jeśli po zastosowaniu dawek do 21 mg/kg mc. (dawka tabletek powlekanych odpowiadająca dawce 30 mg/kg mc. tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) uzyskuje się jedynie niewielką kontrolę hemosyderozy, dalsze zwiększanie dawki (maksymalnie do 28 mg/kg mc.) może nie zapewnić zadowalającej kontroli i można rozważyć alternatywne metody leczenia. W przypadku nie uzyskania zadowalającej kontroli po zastosowaniu dawek większych niż 21 mg/kg mc., nie należy kontynuować leczenia takimi dawkami, tylko w miarę możliwości rozważyć alternatywne metody leczenia. Nie zaleca się podawania dawek powyżej 28 mg/kg mc., ponieważ istnieje zaledwie ograniczone doświadczenie z zastosowaniem dawek tej wysokości (patrz punkt 5.1).

U pacjentów leczonych dawkami większymi niż 21 mg/kg mc., po uzyskaniu kontroli choroby (np. gdy stężenia ferrytyny w surowicy utrzymują wartości ≤ 2500 µg/l i wykazują tendencję spadkową w miarę upływu czasu), należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki o 3,5 do 7 mg/kg mc. U pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy osiągnęło wartości docelowe (zazwyczaj pomiędzy 500 a 1000 µg/l) należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki o 3,5 do 7 mg/kg mc., pozwalające utrzymać stężenie ferrytyny w surowicy w zakresie wartości docelowych i zminimalizować ryzyko nadmiernej chelatacji. Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszy się do wartości utrzymujących się poniżej 500 µg/l, należy rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.4).

Zespoły talasemii niezależne od transfuzji krwi

Terapię chelatującą należy rozpoczynać wyłącznie w sytuacji, gdy istnieją dowody na występowanie obciążenia żelazem (stężenie żelaza w wątrobie [ang. *Liver iron concentration,* LIC] ≥5 mg Fe/g suchej masy lub stężenie ferrytyny w surowicy stale wynoszące >800 µg/l). Oznaczanie LIC jest preferowaną metodą określania obciążenia żelazem, którą należy stosować wszędzie tam, gdzie jest ona dostępna. U wszystkich pacjentów należy zachować ostrożność podczas terapii chelatującej, aby zminimalizować ryzyko nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4).

W UE produkty lecznicze zawierające deferazyroks są dostępne w postaci tabletek powlekanych i tabletek do sporządzania zawiesiny, sprzedawanych pod różnymi nazwami handlowymi jako generyczne alternatywy deferazyroksu. Ze względu na różne profile farmakokinetyczne, konieczne jest podanie o 30% mniejszej dawki deferazyroksu tabletek powlekanych w porównaniu z zalecaną dawką deferazyroksu tabletek do sporządzania zawiesiny (patrz punkt 5.1).

Tabela 2 Zalecane dawki w leczeniu zespołów talasemii niezależnych od transfuzji krwi

	Tabletki powlekane	**Stężenie żelaza w wątrobie (LIC)***		**Stężenie ferrytyny w surowicy**
Dawka początkowa	**7 mg/kg mc./dobę**	≥5 mg Fe/g suchej masy	lub	>800 µg/l
Monitorowanie				**Co miesiąc**
Etapy dostosowywania dawki (co 3-6 miesięcy)	**Zwiększanie** 3,5 - 7 mg/kg mc./dobę	≥7 mg Fe/g suchej masy	lub	>2000 µg/l
	Zmniejszanie 3,5 - 7 mg/kg mc./dobę	<7 mg Fe/g suchej masy	lub	≤2000 µg/l
Dawka maksymalna	**14 mg/kg mc./dobę** Dla pacjentów dorosłych **7 mg/kg mc./dobę** Dla dzieci i młodzieży 7 mg/kg mc./dobę Dla pacjentów dorosłych oraz dla dzieci i młodzieży	nie oceniano	i	≤2000 µg/l
Przerwanie leczenia		**<3 mg Fe/g suchej masy**	lub	**<300 µg/l**
Ponowne leczenie		**Niezalecane**		

*LIC jest preferowaną metodą oznaczenia przeciążenia żelazem.

Dawka początkowa
Zalecana dobowa dawka początkowa produktu leczniczego Deferasirox Mylan, tabletki powlekane u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi wynosi 7 mg/kg mc.

Dostosowanie dawki
Zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy, aby ocenić odpowiedź pacjenta na leczenie i zminimalizować ryzyko nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4). Co 3 do 6 miesięcy leczenia należy rozważyć zwiększenie dawki o 3,5 mg/kg mc. do 7 mg/kg mc., jeśli stężenie LIC wynosi ≥7 mg Fe/g suchej masy lub jeśli stężenie ferrytyny w surowicy utrzymuje się powyżej 2000 µg/l i nie wykazuje tendencji spadkowych, a pacjent dobrze toleruje produkt leczniczy. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 14 mg/kg mc., ponieważ nie ma doświadczenia z podawaniem dawek większych od tej wartości u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi.

Zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży, u których nie oznaczono stężenia LIC i u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi ≤2000 µg/l, dawkowanie nie powinno przekraczać 7 mg/kg mc.

W przypadku pacjentów, którym zwiększono dawkę do >7 mg/kg mc., zaleca się zmniejszenie dawki do 7 mg/kg mc. lub do mniejszych wartości, gdy LIC wyniesie <7 mg Fe/g suchej masy lub gdy stężenie ferrytyny w surowicy wynosi ≤2000 µg/l.

Przerwanie leczenia
Po osiągnięciu zadowalającego stężenia żelaza w organizmie (LIC <3 mg Fe/g suchej masy lub stężenie ferrytyny w surowicy <300 µg/l) leczenie należy zakończyć. Nie ma dostępnych danych dotyczących wznawiania leczenia u pacjentów, u których dojdzie do ponownej kumulacji żelaza po uzyskaniu zadowalającego stężenia żelaza we krwi i dlatego nie można zalecić wznowienia leczenia.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)
Zalecenia dotyczące dawkowania u osób w podeszłym wieku są takie same jak opisano powyżej. W badaniach klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku działania niepożądane występowały z większą częstością niż u pacjentów młodszych (zwłaszcza biegunka). Pacjenci z tej grupy powinni być ściśle monitorowani pod kątem możliwych działań niepożądanych wymagających dostosowania dawki leku.

Dzieci i młodzież

Obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi:
Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w wieku 2 do 17 lat z obciążeniem żelazem w wyniku trasfuzji są takie same jak dla pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.2). Zaleca się monitorowanie ferrytyny w surowicy co miesiąc, aby ocenić odpowiedź pacjenta na leczenie i zminimalizować ryzyko nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4). Obliczając dawkę leku należy uwzględnić zmiany masy ciała dzieci w czasie.

U dzieci w wieku między 2 a 5 lat z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji, ekspozycja na lek jest mniejsza niż u dorosłych (patrz punkt 5.2). W tej grupie wiekowej mogą być konieczne większe dawki niż u dorosłych. Jednakże dawka początkowa powinna być taka sama jak dla dorosłych, dostosowana do indywidualnych potrzeb.

Zespoły talasemii niezależne od transfuzji krwi:
U dzieci i młodzieży z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi dawkowanie nie powinno przekraczać 7 mg/kg mc. U tych pacjentów jest niezbędne ściślejsze monitorowanie LIC i stężenia ferrytyny w surowicy. Aby uniknąć nadmiernej chelatacji oprócz comiesięcznych oznaczeń stężenia ferrytyny w surowicy (patrz punkt 4.4), LIC należy kontrolować co trzy miesiące, gdy stężenie ferrytyny w surowicy wyniesie ≤800 µg/l.

Dzieci w wieku od urodzenia do 23 miesięcy:
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Deferasirox Mylan u dzieci w wieku od urodzenia do 23 miesięcy. Dane nie są dostępne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Produktu leczniczego Deferasirox Mylan nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i jest on przeciwwskazany u pacjentów z klirensem kreatyniny <60 ml/min (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Deferasirox Mylan u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) dawkę należy znacząco zmniejszyć, a następnie stopniowo zwiększać do poziomu 50% zalecanej dawki leczniczej dla pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2), i u tych pacjentów produkt leczniczy Deferasirox Mylan musi być stosowany z ostrożnością. U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować czynność wątroby przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania
Do podania doustnego.

Tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając niewielką ilością wody. U pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całej tabletki, tabletki powlekane mogą być rozkruszane i dosypane w postaci rozkruszonej do półpłynnego pokarmu, np. jogurtu lub przecieru jabłkowego (przetartych jabłek). Należy spożyć natychmiast całą dawkę wraz z pokarmem i nie przechowywać jej do przyszłego wykorzystania.

Tabletki powlekane należy przyjmować raz na dobę, najlepiej o tej samej porze każdego dnia i można je przyjmować na czczo lub z lekkim posiłkiem (patrz punkt 4.5 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Jednoczesne podawanie innych środków chelatujących żelazo, ponieważ bezpieczeństwo takiego leczenia skojarzonego nie zostało ustalone (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z klirensem kreatyniny <60 ml/min.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność nerek

Deferazyroks badano wyłącznie u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy mieszczącym się w granicach normy odpowiedniej dla wieku pacjenta.

W badaniach klinicznych u około 36% pacjentów wystąpiło zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o >33% w ≥2 kolejnych oznaczeniach, czasami wykraczające poza górną granicę normy. Zwiększenie to było zależne od dawki. U około dwóch trzecich pacjentów ze zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie stężenia zmniejszało się do wartości mniejszej niż 33%, bez dostosowywania dawki. U pozostałej jednej trzeciej pacjentów zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy nie zawsze odpowiadało na zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. W niektórych przypadkach obserwowano stabilizację stężenia kreatyniny w surowicy tylko po zmniejszeniu dawki. Podczas porejestracyjnego stosowania deferazyroksu zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.8). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, w niektórych przypadkach pogorszenie czynności nerek prowadziło do niewydolności nerek wymagającej czasowych lub przewlekłych dializ.

Przyczyny zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy nie zostały wyjaśnione. Dlatego też należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów jednocześnie otrzymujących leki, które pogarszają czynność nerek oraz u pacjentów otrzymujących duże dawki deferazyroksu i (lub) o mniejszym wskaźniku transfuzji (<7 ml/kg mc. na miesiąc lub <2 jednostki na miesiąc u dorosłych). Mimo, że w badaniach klinicznych po zwiększeniu dawki deferazyroksu w tabletkach do sporządzania zawiesiny doustnej powyżej 30 mg/kg mc. nie obserwowano zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych dotyczących nerek, nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka działań niepożądanych dotyczących nerek po zastosowaniu tabletek powlekanych w dawkach powyżej 21 mg/kg mc.

Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia dokonać dwukrotnego oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy. **Stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny** (szacowany za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta lub MDRD u dorosłych oraz wzoru Schwartza u dzieci) i (lub) stężenie cystatyny C w surowicy **należy kontrolować przed rozpoczęciem terapii, co tydzień w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu lub modyfikacji leczenia deferazyroksem (w tym po zmianie postaci leku), a następnie co miesiąc.** U pacjentów ze współistniejącymi chorobami nerek oraz u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu pogarszającym czynność nerek, istnieje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy zadbać o odpowiednie nawodnienie pacjentów, u których wystąpiła biegunka lub wymioty.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie kwasicy metabolicznej podczas leczenia deferazyroksem. Większość tych pacjentów miała zaburzenia czynności nerek, choroby cewek nerkowych (zespół Fanconiego) lub biegunkę, bądź stany, których znanym powikłaniem są zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. W tych populacjach należy monitorować równowagę kwasowo-zasadową, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U pacjentów, u których wystąpi kwasica metaboliczna, należy rozważyć przerwanie leczenia deferazyroksem.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich postaci chorób cewek nerkowych (takich jak zespół Fanconiego) i niewydolność nerek przebiegające ze zmianami świadomości w kontekście encefalopatii hiperamonemicznej u pacjentów leczonych deferazyroksem, głównie u dzieci. Zaleca się, aby wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia encefalopatii hiperamonemicznej oraz oznaczać stężenie amoniaku u pacjentów z niewyjaśnionymi zmianami stanu psychicznego podczas leczenia produktem Deferasirox Mylan.

Tabela 3 Dostosowywanie dawki i przerywanie leczenia w związku z monitorowaniem czynności nerek

	Stężenie kreatyniny w surowicy		**Klirens kreatyniny**
Przed rozpoczęciem leczenia	Dwa razy (2x)	i	Raz (1x)
Przeciwwskazany			**<60 ml/min**
Monitorowanie			
– Pierwszy miesiąc po rozpoczęciu leczenia lub modyfikacji dawki (w tym po zmianie postaci leku)	Co tydzień	i	Co tydzień
– Później	Co miesiąc	i	Co miesiąc
Zmniejszenie dawki dobowej o 7 mg/kg mc./dobę (postać tabletki powlekane), *jeśli wymienione niżej parametry czynności nerek wystąpią podczas **dwóch** kolejnych wizyt i nie są spowodowane innymi przyczynami*			
Osoby dorosłe	>33% powyżej średniej sprzed leczenia	i	Zmniejsza się <DGN* (<90 ml/min)
Dzieci i młodzież	> GGN właściwej dla wieku**	i (lub)	Zmniejsza się <DGN* (<90 ml/min)
Po zmniejszeniu dawki, przerwać leczenie, jeśli			
Dorośli oraz dzieci i młodzież	Utrzymuje się >33% powyżej średniej sprzed leczenia	i (lub)	Zmniejsza się <DGN* (<90 ml/min)
*DGN: dolna granica normy **GGN: górna granica normy			

Leczenie można wznowić w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej.

Można również rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, jeśli wystąpią nieprawidłowości we wskaźnikach czynności kanalików nerkowych i (lub) w zależności od wskazań klinicznych:

- białkomocz (badanie należy wykonać przed leczeniem, a następnie powtarzać co miesiąc)
- cukromocz u pacjentów bez cukrzycy i małe stężenie potasu, fosforanu, magnezu lub moczanu w surowicy, zwiększenie stężenia fosforanów i aminokwasów w moczu (monitorowanie w zależności od potrzeb).

Uszkodzenie cewek nerkowych zgłaszano głównie u dzieci i młodzieży z talasemią beta leczonych produktem leczniczym Deferasirox Mylan.

Jeśli pomimo zmniejszenia dawki i przerwania leczenia wystąpią podane niżej zaburzenia, pacjentów należy skierować do specjalisty nefrologa i rozważyć wykonanie dalszych specjalistycznych badań (takich jak biopsja nerki):

- stężenie kreatyniny pozostaje istotnie zwiększone i
- utrzymują się nieprawidłowe wartości innego wskaźnika czynności nerek (np. białkomocz, zespół Fanconiego)

Czynność wątroby

U pacjentów leczonych deferazyroksem obserwowano zwiększenie wartości oznaczeń w testach czynnościowych wątroby. W okresie po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, niektóre były śmiertelne. Ciężkie postacie przebiegające ze zmianami świadomości w kontekście encefalopatii hiperamonemicznej mogą wystąpić u pacjentów leczonych deferazyroksem, głównie u dzieci. Zaleca się, aby wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia encefalopatii hiperamonemicznej oraz oznaczać stężenie amoniaku u pacjentów z niewyjaśnionymi zmianami stanu psychicznego podczas leczenia produktem Deferasirox Mylan. Należy starać się zachować właściwy poziom nawodnienia u pacjentów ze zdarzeniami niedoboru płynów (takimi jak biegunka lub wymioty), zwłaszcza u dzieci z chorobą ostrą. Większość zgłoszeń przypadków niewydolności wątroby dotyczyła pacjentów z poważnymi chorobami współistniejącymi, w tym z istniejącymi uprzednio przewlekłymi chorobami wątroby (w tym marskością wątroby i zapaleniem wątroby typu C) oraz niewydolnością wielonarządową. Rola deferazyroksu jako czynnika powodującego lub pogarszającego nie może być wykluczona (patrz punkt 4.8).

Zaleca się, aby kontrolować aktywność aminotransferaz, stężenie bilirubiny i aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc. Jeśli wystąpi stałe, progresywne zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, którego nie można przypisać innym czynnikom, leczenie deferazyroksem należy przerwać. Po ustaleniu przyczyny nieprawidłowych wartości prób czynnościowych wątroby lub po uzyskaniu prawidłowych wartości aktywności aminotransferaz, można rozważyć ostrożne wznowienie leczenia mniejszą dawką ze stopniowym zwiększaniem dawki.

Deferasirox Mylan nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) (patrz punkt 5.2).

Tabela 4 Podsumowanie zaleceń dotyczących monitorowania bezpieczeństwa stosowania

Badanie	**Częstość**
Stężenie kreatyniny w surowicy	Dwukrotnie przed rozpoczęciem leczenia. Co tydzień w pierwszym miesiącu leczenia lub po modyfikacji dawki (w tym po zmianie postaci leku). Następnie co miesiąc.
Klirens kreatyniny i (lub) stężenie cystatyny C w osoczu	Przed leczeniem. Co tydzień w pierwszym miesiącu leczenia lub po modyfikacji dawki (w tym po zmianie postaci leku). Następnie co miesiąc.
Białkomocz	Przed leczeniem. Następnie co miesiąc
Inne wskaźniki czynności kanalików nerkowych (takie, jak cukromocz u pacjentów bez cukrzycy oraz małe stężenie potasu, fosforu, magnezu lub kwasu moczowego w surowicy krwi, zwiększenie stężenia fosforanów i aminokwasów w moczu)	W razie potrzeby.
Stężenie aminotransferaz, bilirubiny, fosfatazy zasadowej we krwi	Przed leczeniem. Co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia. Następnie co miesiąc.
Badania słuchu i wzroku	Przed leczeniem. Następnie raz w roku.
Masa ciała, wzrost, rozwój płciowy	Przed leczeniem. Raz w roku u dzieci i młodzieży.

U pacjentów z krótkim przewidywanym czasem przeżycia (np. u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi wysokiego ryzyka), zwłaszcza kiedy choroby współistniejące mogłyby zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, korzyść ze stosowania produktu leczniczego Deferasirox Mylan może być ograniczona i mniejsza od ewentualnego ryzyka. Dlatego też w tej grupie pacjentów leczenie produktem leczniczym Deferasirox Mylan nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku z uwagi na większą częstość występowania działań niepożądanych (zwłaszcza biegunki).

Dane pochodzące od dzieci z talasemią niezależną od transfuzji krwi są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Dlatego u dzieci i młodzieży leczenie produktem Deferasirox Mylan powinno być ściśle monitorowane, w celu wykrycia ewentualnych działań niepożądanych i śledzenia obciążenia żelazem. Ponadto, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Deferasirox Mylan u dzieci z dużym obciążeniem żelazem i talasemią niezależną od transfuzji krwi, lekarz powinien być świadomy, że skutki długotrwałej ekspozycji tych pacjentów na lek są obecnie nieznane.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

U pacjentów otrzymujących deferazyroks, w tym u dzieci i młodzieży, zgłaszano przypadki owrzodzenia oraz krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. U niektórych pacjentów występowały liczne wrzody (patrz punkt 4.8). Istnieją doniesienia o wrzodach z powikłaniem w postaci perforacji ściany przewodu pokarmowego. Zgłaszano także przypadki śmiertelnych krwotoków z przewodu pokarmowego, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku z hematologicznymi nowotworami złośliwymi i (lub) małą liczbą płytek krwi. Lekarze i pacjenci powinni zachować czujność względem przedmiotowych i podmiotowych objawów owrzodzenia oraz krwawienia z przewodu pokarmowego w trakcie leczenia produktem leczniczym Deferasirox Mylan. W przypadku owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego należy przerwać stosowanie produktu

leczniczego Deferasirox Mylan i niezwłocznie wykonać odpowiednie badania dodatkowe i zastosować właściwe leczenie. Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Deferasirox Mylan w skojarzeniu z substancjami, takimi jak niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy lub doustne bisfosfoniany, o których wiadomo, że mogą powodować owrzodzenia, i pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe oraz pacjenci z liczbą płytek krwi poniżej 50 000/mm^3 (50x10^9/l) powinni zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia skóry

Podczas leczenia produktem leczniczym Deferasirox Mylan mogą wystąpić wysypki skórne. W większości przypadków wysypki ustępują samoistnie. Jeśli przerwanie leczenia okaże się konieczne, podawanie leku można wznowić po ustąpieniu wysypki z zastosowaniem mniejszej dawki, a następnie stopniowo ją zwiększać. W ciężkich przypadkach można rozważyć wznowienie leczenia w skojarzeniu z krótkotrwałym podawaniem doustnego steroidu. Zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome,* SJS,), martwicę toksyczno-rozpływną naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis,* TEN) i reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms,* DRESS), które mogą zagrażać życiu lub być śmiertelne. W przypadku podejrzenia wszelkich ciężkich skórnych reakcji niepożądanych należy natychmiast przerwać leczenie i nie należy go wznawiać. Podczas przepisywania produktu leczniczego, pacjentów należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych i ściśle ich monitorować.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów otrzymujących deferazyroks zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości (takich jak anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy), a początek tych reakcji u większości pacjentów występował w pierwszym miesiącu leczenia (patrz punkt 4.8). Jeśli występują tego typu reakcje, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Deferasirox Mylan i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne. Nie należy wznawiać leczenia deferazyroksem u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości, ze względu na ryzyko wstrząsu anafilaktycznego (patrz punkt 4.3).

Widzenie i słyszenie

Donoszono o zaburzeniach słyszenia i widzenia (zmętnieniach soczewki) (patrz punkt 4.8). Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia, a potem w regularnych odstępach (co 12 miesięcy) wykonywać badania słuchu i wzroku (w tym badanie dna oka). W razie stwierdzenia zaburzeń w czasie leczenia, można rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Zaburzenia krwi

Po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych deferazyroksem zgłaszano przypadki leukopenii, małopłytkowości lub pancytopenii (lub zaostrzenie istniejących cytopenii) i nasilenie niedokrwistości. U większości z tych pacjentów już wcześniej występowały zaburzenia hematologiczne, często związane z niewydolnością szpiku kostnego. Jednak nie można wykluczyć roli produktu leczniczego jako czynnika przyczyniającego się do rozwoju lub nasilenia cytopenii. U pacjentów u których wystąpiła cytopenia o nieznanej etiologii, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Inne uwarunkowania

Zaleca się comiesięczne kontrolowanie stężenia ferrytyny w surowicy, aby ocenić odpowiedź pacjenta na leczenie i uniknąć nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.2). W okresach leczenia dużymi dawkami i gdy stężenia ferrytyny w surowicy są zbliżone do zakresu wartości docelowych, zaleca się zmniejszenie dawki lub ściślejsze monitorowanie czynności nerek i wątroby. Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy ulegnie stałemu zmniejszeniu poniżej 500 µg/l (w obciążeniu żelazem spowodowanym transfuzjami krwi) lub poniżej 300 µg/l (w zespołach talasemii niezależnych od transfuzji krwi), należy rozważyć przerwanie leczenia.

Należy prowadzić dokumentację i regularną ocenę tendencji w wynikach badań stężenia kreatyniny w surowicy, stężenia ferrytyny w surowicy i aktywności aminotransferaz w surowicy.

W dwóch badaniach klinicznych u dzieci leczonych deferazyroksem przez okres do 5 lat, nie obserwowano zmian w zakresie wzrostu i rozwoju seksualnego dzieci (patrz punkt 4.8). Jednak, w ramach ogólnych środków ostrożności dotyczących leczenia dzieci z potransfuzyjnym obciążeniem żelazem, należy przed rozpoczęciem terapii i w regularnych odstępach czasu (co 12 miesięcy) kontrolować masę ciała, wzrost i rozwój seksualny pacjentów.

Zaburzenia czynności serca są znanym powikłaniem ciężkiego obciążenia żelazem. Podczas długotrwałego leczenia produktem leczniczym Deferasirox Mylan pacjentów z ciężkim obciążeniem żelazem należy monitorować czynność serca.

Zawartość sodu

Deferasirox Mylan zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bezpieczeństwo stosowania deferazyroksu w skojarzeniu z innymi środkami chelatującymi żelazo nie zostało ustalone. Dlatego produktu nie należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami chelatującymi żelazo (patrz punkt 4.3).

Interakcje z jedzeniem

C_{max} deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych zwiększało się (o 29%), gdy lek przyjmowano z pokarmem wysokotłuszczowym. Deferasirox Mylan, tabletki powlekane można przyjmować na czczo lub z lekkim posiłkiem, najlepiej o tej samej porze każdego dnia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Produkty lecznicze, które mogą zmniejszyć ogólnoustrojową ekspozycję na Deferasirox Mylan

Metabolizm deferazyroksu zależy od enzymów UGT. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie deferazyroksu (w dawce pojedynczej 30 mg/kg mc. w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) i silnie działającego induktora UGT, ryfampicyny, (w dawce wielokrotnej 600 mg/dobę) spowodowało zmniejszenie ekspozycji na deferazyroks o 44% (90% CI: 37% - 51%). Dlatego, jednoczesne podanie produktu leczniczego Deferasirox Mylan z silnie działającym induktorem UGT (np. ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitalem, rytonawirem) może spowodować zmniejszenie skuteczności produktu leczniczego Deferasirox Mylan. Podczas jednoczesnego leczenia tymi lekami i po jego zakończeniu, należy monitorować stężenie ferrytyny w surowicy pacjenta i w razie konieczności dostosować dawkę produktu leczniczego Deferasirox Mylan.

W badaniu mechanistycznym, określającym stopień krążenia jelitowo-wątrobowego, podanie cholestyraminy znacząco zmniejszyło ekspozycję na deferazyroks (patrz punkt 5.2).

Interakcje z midazolamem i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP3A4

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie deferazyroksu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej i midazolamu (substratu CYP3A4) spowodowało zmniejszenie ekspozycji na midazolam o 17% (90% CI: 8% - 26%). W warunkach klinicznych efekt ten może być nasilony. Dlatego, biorąc pod uwagę możliwe zmniejszenie skuteczności, należy zachować ostrożność podczas skojarzonego leczenia deferazyroksem i substancjami metabolizowanymi przez CYP3A4 (np. cyklosporyną, symwastatyną, hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi, beprydylem, ergotaminą).

Interakcje z repaglinidem i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C8

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie deferazyroksu, który jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C8 (30 mg/kg mc. na dobę, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) z repaglinidem, substratem CYP2C8, w dawce pojedynczej 0,5 mg, spowodowało zwiększenie AUC i C_{max} repaglinidu odpowiednio 2,3 raza (90% CI [2,03-2,63]) i 1,6 raza (90% CI [1,42-1,84]). W związku z tym, że interakcje z repaglinidem w dawkach większych niż 0,5 mg nie zostały określone, należy unikać jednoczesnego podania deferazyroksu z repaglinidem. Jeżeli takie połączenie wydaje się konieczne, należy przeprowadzić staranną obserwację kliniczną i monitorować stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.4). Nie można wykluczyć występowania interakcji pomiędzy deferazyroksem a innymi substratami CYP2C8 takimi, jak paklitaksel.

Interakcje z teofiliną i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP1A2

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie deferazyroksu, który jest inhibitorem CYP1A2 (w wielokrotnej dawce 30 mg/kg mc. na dobę, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) i teofiliny, która jest substratem CYP1A2 (dawka pojedyncza 120 mg) spowodowało zwiększenie AUC teofiliny o 84% (90% CI: 73% do 95%). C_{max} po pojedynczej dawce nie uległo zmianie, ale w długotrwałym leczeniu można spodziewać się zwiększenia C_{max} teofiliny. Dlatego jednoczesne stosowanie deferazyroksu z teofiliną nie jest zalecane. Jeśli deferazyroks i teofilina są podawane jednocześnie, należy monitorować stężenie teofiliny i rozważyć zmniejszenie dawki teofiliny. Nie można wykluczyć występowania interakcji pomiędzy deferazyroksem i innymi substratami CYP1A2. Dla substancji, które w przeważającej części są metabolizowane przez CYP1A2 i mają wąski indeks terapeutyczny (np. klozapina, tyzanidyna) stosuje się te same zalecenia, jak dla teofiliny.

Inne informacje

Nie przeprowadzono formalnych badań nad jednoczesnym podawaniem deferazyroksu i produktów zobojętniających zawierających glin. Mimo, iż deferazyroks wykazuje mniejsze powinowactwo do glinu niż do żelaza, nie jest zalecane stosowanie tabletek deferazyroksu z produktami zobojętniającymi zawierającymi glin.

Jednoczesne podanie deferazyroksu z substancjami, o których wiadomo, że mogą sprzyjać powstawaniu owrzodzeń, takimi jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym z kwasem acetylosalicylowym podawanym w dużych dawkach), kortykosteroidy i doustne bisfosfoniany może zwiększać ryzyko toksycznego działania na przewód pokarmowy (patrz punkt 4.4). Jednoczesne podawanie deferazyroksu z lekami przeciwzakrzepowymi może też zwiększać ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Podczas stosowania deferazyroksu jednocześnie z tymi substancjami konieczna jest ścisła obserwacja kliniczna.

Równoczesne podawanie deferazyroksu i busulfanu skutkowało zwiększeniem ekspozycji na busulfan (AUC), ale mechanizm tej interakcji pozostaje niewyjaśniony. O ile to możliwe, należy przeprowadzić ocenę właściwości farmakokinetycznych (AUC, klirens) dawki próbnej busulfanu, co pozwoli na dostosowanie dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania deferazyroksu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

W ramach ostrożności zaleca się, by produktu leczniczego Deferasirox Mylan nie stosować w ciąży, o ile nie jest to zdecydowanie konieczne.

Deferasirox Mylan może zmniejszać skuteczność działania hormonalnych leków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). U kobiet w wieku rozrodczym podczas stosowania produktu Deferasirox Mylan zaleca się stosowanie dodatkowych lub alternatywnych niehormonalnych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, ze deferazyroks szybko i intensywnie przenika do mleka karmiących samic. Nie odnotowano wpływu na potomstwo. Nie wiadomo czy deferazyroks przenika do mleka ludzkiego. Nie zaleca się karmienia piersią w czasie przyjmowania produktu leczniczego Deferasirox Mylan.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działań niepożądanych na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Deferasirox Mylan wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Pacjenci, u których wystąpią niezbyt częste działania niepożądane takie, jak zawroty głowy powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych podczas przewlekłego leczenia deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u dorosłych i dzieci należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe (głównie nudności, wymioty, biegunka lub ból brzucha) oraz wysypka skórna. Biegunka jest obserwowana częściej u dzieci w wieku 2 do 5 lat oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Reakcje te zależą od dawki, są głównie łagodne do umiarkowanych, zwykle przemijające i w większości ustępują nawet pomimo kontynuowania leczenia.

W czasie badań klinicznych u około 36% pacjentów występowało zależne od dawki zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, chociaż w większości przypadków mieściło się ono w granicach normy. Zarówno u dzieci i młodzieży, jak i u dorosłych pacjentów z talasemią beta i obciążeniem żelazem obserwowano zmniejszenie średniego klirensu kreatyniny w pierwszym roku leczenia, istnieją jednak dowody świadczące o braku dalszego zmniejszania się klirensu kreatyniny w kolejnych latach leczenia. Zgłaszano zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych. Zaleca się stosowanie schematów monitorowania parametrów czynności nerek i wątroby dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku. Zaburzenia słuchu (pogorszenie słyszenia) i wzroku (zmętnienie soczewki) występują niezbyt często i również zaleca się coroczne badania (patrz punkt 4.4).

Ciężkie skórne reakcje niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), martwica toksyczno-rozpływna naskórka (TEN) i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), były zgłaszane po zastosowaniu produktu leczniczego Deferasirox Mylan (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania, w następujący sposób: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana:	Pancytopenia[1], małopłytkowość[1], nasilona niedokrwistość[1], neutropenia[1]
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana:	Reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy) [1]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Nieznana:	Kwasica metaboliczna[1]
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często:	Niepokój, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Ból głowy
Niezbyt często:	Zawroty głowy
Zaburzenia oka	
Niezbyt często:	Zaćma, zwyrodnienie plamki
Rzadko:	Zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często:	Głuchota
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często:	Ból krtani
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Biegunka, zaparcie, wymioty, nudności, ból brzucha, rozdęcie brzucha, niestrawność
Niezbyt często:	Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie żołądka (w tym liczne wrzody), owrzodzenie dwunastnicy, zapalenie żołądka
Rzadko:	Zapalenie przełyku
Nieznana:	Perforacja przewodu pokarmowego[1], ostre zapalenie trzustki[1]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
Niezbyt często:	Zapalenie wątroby, kamica żółciowa
Nieznana:	Niewydolność wątroby[1,2]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Wysypka, świąd
Niezbyt często:	Zaburzenia pigmentacji
Rzadko:	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
Nieznana:	Zespół Stevens-Johnsona[1], zapalenie naczyń spowodowane nadwrażliwością[1], pokrzywka[1], rumień wielopostaciowy[1], łysienie[1], martwica toksyczno-rozpływna naskórka (TEN)[1]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często:	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Często:	Białkomocz
Niezbyt często:	Zaburzenia cewek nerkowych[2] (nabyty zespół Fanconiego), cukromocz
Nieznana:	Ostra niewydolność nerek[1,2], kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek[1], kamica nerkowa[1], martwica cewek nerkowych[1]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często:	Gorączka, obrzęk, zmęczenie

[1] Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Informacje o nich pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych, w których nie zawsze możliwe jest wiarygodne ustalenie częstości

występowania lub związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na działanie danego produktu leczniczego.
[2] Zgłaszano występowanie ciężkich postaci przebiegających ze zmianami świadomości w kontekście encefalopatii hiperamonemicznej.

Opis wybranych działań niepożądanych

U około 2% pacjentów donoszono o występowaniu kamieni żółciowych i związanych z nimi zaburzeń dróg żółciowych. Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych zgłaszano jako działanie niepożądane produktu leczniczego u 2% pacjentów. Zwiększenie aktywności aminotransferaz przekraczające 10 razy górną granicę normy, sugerujące zapalenie wątroby, występowało niezbyt często (0,3%). W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych deferazyroksem, zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, niekiedy śmiertelne (patrz punkt 4.4). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie kwasicy metabolicznej. Większość tych pacjentów miała zaburzenia czynności nerek, choroby cewek nerkowych (zespół Fanconiego) lub biegunkę, bądź stany, których znanym powikłaniem są zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej (patrz punkt 4.4). Obserwowano przypadki ciężkiego ostrego zapalenia trzustki u pacjentów bez udokumentowanego występowania zaburzeń żółciowych. Podobnie jak w przypadku stosowania innych środków chelatujących żelazo, u pacjentów przyjmujących deferazyroks niezbyt często obserwowano utratę słuchu w zakresie dźwięków o wysokiej częstotliwości oraz zmętnienie soczewki (wczesną zaćmę) (patrz punkt 4.4).

Klirens kreatyniny w obciążeniu żelazem spowodowanym transfuzjami krwi

W retrospektywnej meta-analizie 2102 pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z talasemią beta i obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi, leczonych deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej w dwóch randomizowanych i czterech otwartych badaniach trwających do pięciu lat, średni klirens kreatyniny zmniejszył się o 13,2% u pacjentów dorosłych (95% CI: -14,4% do -12,1%; n=935) i 9,9% (95% CI: -11,1% do -8,6%; n=1142) u dzieci i młodzieży w pierwszym roku leczenia. U 250 pacjentów pozostających pod obserwacją przez okres do pięciu lat, nie odnotowano dalszej redukcji średniego klirensu kreatyniny.

Badanie kliniczne z udziałem pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi

W badaniu trwającym 1 rok, w którym uczestniczyli pacjenci z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi i obciążeniem żelazem (tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 10 mg/kg mc./dobę), najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z lekiem badanym były: biegunka (9,1%), wysypka (9,1%) i nudności (7,3%). Nieprawidłowe stężenia kreatyniny w surowicy i nieprawidłowe wartości klirensu kreatyniny zgłaszano odpowiednio u 5,5% oraz 1,8% pacjentów. U 1,8% pacjentów zgłaszano zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych przekraczające ponad dwukrotnie wartości początkowe i pięciokrotnie górną granicę normy.

Dzieci i młodzież
W dwóch badaniach klinicznych u dzieci leczonych deferazyroksem przez okres do 5 lat nie obserwowano zmian w zakresie wzrostu i rozwoju seksualnego dzieci (patrz punkt 4.4).

Biegunka jest zgłaszana częściej u dzieci w wieku 2 do 5 lat niż u starszych pacjentów.

Tubulopatia nerkowa była głównie zgłaszana u dzieci i młodzieży z beta-talasemią leczonych deferazyroksem. W doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano wysoki odsetek przypadków kwasicy metabolicznej u dzieci, w kontekście zespołu Fanconiego.

Zgłaszano ostre zapalenie trzustki, zwłaszcza u dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Wczesne oznaki ostrego przedawkowania to objawy dotyczące układu trawiennego, takie jak ból brzucha, biegunka, nudności i wymioty. Zgłaszano występowanie zaburzeń wątroby i nerek, w tym przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i stężenia kreatyniny ustępującego po zaprzestaniu leczenia. Błędne podanie pojedynczej dawki 90 mg/kg spowodowało wystąpienie zespołu Fanconiego, który ustąpił po leczeniu.

Nie ma swoistego antidotum na deferazyroks. W postępowaniu z przedawkowaniem wskazane może być zastosowanie standardowych procedur, a także leczenie objawowe, jeśli jest ono medycznie właściwe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki chelatujące żelazo, kod ATC: V03AC03

Mechanizm działania

Deferazyroks jest czynnym lekiem chelatującym działającym po podaniu doustnym, o działaniu wysoce selektywnym w stosunku do żelaza (III). Jest on trójwartościowym ligandem, wiążącym żelazo z dużym powinowactwem, w stosunku 2:1. Deferazyroks sprzyja wydalaniu żelaza, głównie z kałem. Deferazyroks charakteryzuje się małym powinowactwem do cynku i miedzi, i nie powoduje stałego zmniejszania stężeń tych metali w surowicy.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu metabolicznym równowagi żelaza z udziałem pacjentów z talasemią i obciążeniem żelazem deferazyroks podawany w dawkach dobowych 10, 20 i 40 mg/kg mc. (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) powodował wydalanie żelaza (netto) odpowiednio w ilościach (średnio) 0,119, 0,329 i 0,445 mg Fe/kg mc. na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania skuteczności klinicznej zostały przeprowadzone z deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. W porównaniu z deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, dawka deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych jest o 30% mniejsza niż dawka deferazyroksu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, w zaokrągleniu do najbliższej całej tabletki (patrz punkt 5.2).

Deferazyroks zbadano u 411 dorosłych (w wieku ≥16 lat) i 292 dzieci (w wieku 2 do <16 lat) z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym przetoczeniami krwi. W grupie dzieci 52 pacjentów miało 2 do 5 lat. Choroby podstawowe wymagające transfuzji obejmowały talasemię beta, niedokrwistość sierpowatokrwinkową oraz inne niedokrwistości wrodzone lub nabyte (zespoły mielodysplastyczne, zespół Diamonda-Blackfana, niedokrwistość aplastyczna i inne bardzo rzadkie niedokrwistości).

Leczenie dobowymi dawkami 20 i 30 mg/kg mc. deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej przez jeden rok u dorosłych i dzieci często poddawanych transfuzjom z powodu talasemii beta, prowadziło do zmniejszenia wskaźników całkowitego stężenia żelaza w organizmie; stężenie żelaza w wątrobie zmniejszyło się odpowiednio (w przybliżeniu) o około -0,4 i -8,9 mg Fe/g wątroby (sucha masa uzyskana w biopsji), a stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszyło się odpowiednio (w przybliżeniu) o około -36 i -926 µg/l. Po zastosowaniu tych samych dawek współczynniki wydalania żelaza do poboru żelaza wynosiły odpowiednio 1,02 (wskazujący równowagę żelaza netto) i 1,67 (wskazujący wydalanie żelaza netto). Deferazyroks wywołał podobne reakcje u pacjentów z obciążeniem żelazem z innymi postaciami niedokrwistości. Dawki dobowe 10 mg/kg mc. (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) podawane przez jeden rok pozwoliły utrzymać stężenie żelaza w wątrobie i stężenie ferrytyny w surowicy oraz uzyskać równowagę żelaza netto u pacjentów z mniejszym wskaźnikiem transfuzji lub transfuzjami wymiennymi. Stężenie ferrytyny w surowicy oznaczane w comiesięcznych kontrolach odzwierciedlało zmiany stężenia żelaza w wątrobie, wskazując, że tendencje dotyczące stężenia ferrytyny w surowicy mogą służyć do monitorowania odpowiedzi na leczenie. Ograniczone dane kliniczne (29 pacjentów z prawidłową czynnością serca przed leczeniem) z zastosowania MRI wskazują, że leczenie deferazyroksem w dawce 10-30 mg/kg mc. na dobę (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) przez 1 rok może również zmniejszyć stężenie żelaza w sercu (średnio MRI T2* wzrósł z 18,3 do 23,0 milisekund).

Zasadnicza analiza głównego badania porównawczego z udziałem 586 pacjentów chorych na talasemię beta i potransfuzyjne obciążenie żelazem, nie wykazała równoważności (ang. non-inferiority) deferazyroksu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej względem deferoksaminy w analizie całkowitej populacji pacjentów. Analiza *post hoc* tego badania wykazała, że w podgrupie pacjentów ze stężeniem żelaza w wątrobie ≥7 mg Fe/g suchej masy leczonych deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (20 i 30 mg/kg mc.) lub deferoksaminą (35 do ≥50 mg/kg mc.) uzyskano kryteria równoważności. Jednak u pacjentów ze stężeniem żelaza w wątrobie <7 mg Fe/g suchej masy leczonych deferazyroksem, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (5 i 10 mg/kg mc.) lub deferoksaminą (20 do 35 mg/kg mc.) nie ustalono równoważności ze względu na brak równowagi w dawkach obu leków chelatujących. Ten brak równowagi miał miejsce, ponieważ pacjentom przyjmującym deferoksaminę pozwolono pozostać przy dawkowaniu sprzed badania, nawet, jeśli było ono większe niż dawka określona w protokole. W tym badaniu głównym uczestniczyło 56 pacjentów w wieku poniżej 6 lat, z których 28 otrzymywało deferazyroks w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Badania przedkliniczne i kliniczne wykazały, że deferazyroks w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej mógł być równie skuteczny jak deferoksamina, gdy stosowano dawki w stosunku 2:1 (tzn. gdy dawka deferazyroksu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej stanowiła liczbowo połowę dawki deferoksaminy). W przypadku deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych można rozważyć stosunek dawek 3:1 (tzn. dawkę deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych, która liczbowo stanowi jedną trzecią dawki deferoksaminy). Jednak te zalecenia dotyczące dawkowania nie zostały ocenione w prospektywnych badaniach klinicznych.

Ponadto, u pacjentów ze stężeniem żelaza w wątrobie ≥7 mg Fe/g suchej masy z różnymi rzadkimi niedokrwistościami lub niedokrwistością sierpowatokrwinkową, deferazyroks, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej podawany w dawkach do 20 i 30 mg/kg mc. powodował zmniejszenie stężenia żelaza w wątrobie oraz ferrytyny w surowicy porównywalny do tego, jaki występował u pacjentów z talasemią beta.

U 225 pacjentów z MDS o niskim/pośrednim-1 ryzyku (ang. *Low/Int-1 risk*) i obciążeniu żelazem spowodowanym transfuzjami krwi, przeprowadzono randomizowane badanie kontrolowane placebo. Wyniki tego badania sugerują, że deferazyroks ma pozytywny wpływ na czas przeżycia wolny od objawów (ang. *event-free survival*, EFS – złożony punkt końcowy obejmujący zdarzenia sercowe lub wątrobowe niezakończone zgonem) i stężenie ferrytyny w surowicy. Profil bezpieczeństwa był zgodny z wcześniejszymi badaniami u dorosłych pacjentów z MDS.

W pięcioletnim badaniu obserwacyjnym, w którym deferazyroks podawano 267 dzieciom w wieku 2 do <6 lat (w chwili włączenia do badania) z hemosyderozą spowodowaną transfuzjami, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa stosowania i tolerancji produktu leczniczego deferazyroksu u dzieci w wieku 2 do <6 lat w porównaniu do populacji pacjentów dorosłych i starszych dzieci łącznie, w tym zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy >33% i powyżej górnej granicy normy w ≥2 kolejnych oznaczeniach (3,1%), oraz zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) przekraczającego pięciokrotność wartości górnej granicy normy (4,3%). Pojedyncze zdarzenia zwiększonej aktywności AlAT i aminotransferazy asparaginianowej były zgłaszane odpowiednio u 20,0% i 8,3% spośród 145 pacjentów, którzy ukończyli badanie.

W badaniu oceniającym bezpieczeństwo stosowania deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej 173 osoby dorosłe i dzieci z talasemią zależną od transfuzji lub z zespołem mielodysplastycznym otrzymywały leczenie przez 24 tygodnie. Obserwowano porównywalny profil bezpieczeństwa stosowania tabletek powlekanych i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Przeprowadzono otwarte, randomizowane badanie 1:1 z udziałem 224 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <18 lat z niedokrwistością zależną od przetoczeń i obciążeniem żelazem, w celu oceny przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania deferazyroksu w postaci granulatu w porównaniu z postacią tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. Większość pacjentów (142, 63,4%) w badaniu miała ciężką postać talasemii beta, 108 (48,2%) pacjentów nie było wcześniej leczonych terapią chelatującą żelazo (ICT, ang. *iron chelation therapy*) (mediana wieku 2 lata, 92,6% w wieku od 2 do <10 lat) i 116 (51,8%) było wcześniej leczonych ICT (mediana wieku 7,5 roku, 71,6% w wieku od 2 do <10 lat), z czego 68,1% otrzymywało wcześniej deferazyroks. W pierwotnej analizie przeprowadzonej u pacjentów nieleczonych wcześniej ICT po 24 tygodniach leczenia, odsetek przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia wyniósł odpowiednio 84,26% w ramieniu z deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej oraz 86,84% w ramieniu z deferazyroksem w postaci granulatu, bez statystycznie istotnej różnicy. Podobnie, nie było statystycznie istotnej różnicy w średnich zmianach od wartości wyjściowych w stężeniach ferrytyny w surowicy (SF, ang. *serum ferritin*) między dwoma ramionami leczenia (-171,52 µg/l [95% CI: -517,40, 174,36] dla tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej [DT] i 4,84 µg/l [95% CI: -333,58, 343,27] dla postaci granulatu, różnica między średnimi [granulat – DT] 176,36 µg/l [95% CI: -129,00; 481,72], dwustronna wartość p=0,25). Badanie wykazało, że grupa przyjmująca deferazyroks w postaci granulatu i grupa przyjmująca deferazyroks w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej nie różniły się od siebie pod względem przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia i skuteczności w różnych punktach czasowych (24 i 48 tygodni). Ogólnie, profil bezpieczeństwa stosowania postaci granulatu i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej był porównywalny.

U pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi i obciążeniem żelazem leczenie deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej było oceniane w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, trwającym 1 rok. W badaniu porównywano skuteczność dwóch różnych schematów leczenia deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (dawka początkowa 5 mg/kg mc./dobę i 10 mg/kg mc./dobę, 55 pacjentów w każdej grupie badania) i odpowiadającym mu placebo (56 pacjentów). Do badania włączono 145 pacjentów dorosłych i 21 pacjentów pediatrycznych. Pierwszorzędowym parametrem skuteczności była zmiana stężenia żelaza w wątrobie (LIC) po 12 miesiącach leczenia, w odniesieniu do stanu wyjściowego. Jednym z drugorzędowych parametrów skuteczności była zmiana stężenia ferrytyny w surowicy od stanu wyjściowego do czwartego kwartału. W dawce początkowej wynoszącej 10 mg/kg mc./dobę deferazyroks, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej powodował zmniejszenie wskaźników całkowitej zawartości żelaza w organizmie. Stężenie żelaza w wątrobie zmniejszyło się średnio o 3,80 mg Fe/g suchej masy u pacjentów otrzymujących deferazyroks w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (dawka początkowa 10 mg/kg mc./dobę), a u pacjentów otrzymujących placebo stężenie to zwiększyło się o 0,38 mg Fe/g suchej masy (p<0,001). Stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszyło się przeciętnie o 222,0 µg/l u pacjentów leczonych deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (dawka początkowa 10 mg/kg mc./dobę) i zwiększyło się przeciętnie o 115 µg/l u pacjentów otrzymujących placebo (p<0,001).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Deferazyroks w postaci tabletek powlekanych charakteryzuje się większą biodostępnością w porównaniu z deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. Po dostosowaniu dawki postać farmaceutyczna tabletki powlekane (dawka 360 mg) była równoważna z deferazyroksem w tabletkach do sporządzania zawiesiny doustnej (dawka 500 mg) w odniesieniu do średniego pola wielkości pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) na czczo. Wartość C_{max} zwiększyła się o 30% (90% CI: 20,3% - 40,0%); jednak analiza stosunku narażenia klinicznego do odpowiedzi nie dostarczyła dowodów na występowanie klinicznie istotnych efektów tego wzrostu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym deferazyroks (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) jest wchłaniany w średnim czasie potrzebnym do uzyskania maksymalnych stężeń w osoczu (t_{max}) wynoszącym około 1,5 do 4 godzin. Całkowita biodostępność (AUC) deferazyroksu (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) stanowi około 70% biodostępności z dożylnej postaci leku. Biodostępność całkowita tabletek powlekanych nie została ustalona. Biodostępność deferazyroksu z tabletek powlekanych była o 36% większa niż z tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Badanie wpływu pokarmu z udziałem zdrowych ochotników, którym tabletki powlekane podawano na czczo i podczas niskotłuszczowego (zawartość tłuszczu <10% kalorii) lub wysokotłuszczowego (zawartość tłuszczu >50% kalorii) posiłku wskazało, że wartości AUC i C_{max} były nieznacznie zmniejszone po posiłku niskotłuszczowym (odpowiednio o 11% i 16%). Po spożyciu wysokotłuszczowego posiłku wartości AUC i C_{max} zwiększały się (odpowiednio o 18% i 29%). Zwiększenie wartości C_{max} spowodowane zmianą postaci farmaceutycznej oraz zwiększenie spowodowane wpływem wysokotłuszczowego posiłku może się sumować, dlatego zaleca się by tabletki powlekane przyjmować na czczo lub z lekkim posiłkiem.

Dystrybucja

Deferazyroks w dużym stopniu (99%) wiąże się z białkami osocza, niemal wyłącznie z albuminą surowicy i charakteryzuje się niską objętością dystrybucji, wynoszącą około 14 litrów u dorosłych.

Metabolizm

Głównym szlakiem przemian metabolicznych deferazyroksu jest glukuronidacja, po czym lek jest wydalany z żółcią. Może wystąpić rozpad glukuronidów w jelicie, a następnie reabsorpcja (krążenie jelitowo-wątrobowe): w badaniu z udziałem zdrowych ochotników podanie cholestyraminy po przyjęciu pojedynczej dawki deferazyroksu spowodowało zmniejszenie ekspozycji na lek (AUC) o 45%.

Deferazyroks jest sprzęgany z kwasem glukuronowym głównie przez UGT1A1, a w mniejszym stopniu także przez UGT1A3. Metabolizm deferazyroksu katalizowany przez CYP450 (utlenianie) wydaje się odgrywać mniejszą rolę u ludzi (8%). W badaniach *in vitro* nie obserwowano zahamowania metabolizmu deferazyroksu przez hydroksymocznik.

Eliminacja

Deferazyroks i jego metabolity są wydalane głównie z kałem (84% dawki). Wydalanie deferazyroksu i jego metabolitów przez nerki jest minimalne (8% dawki). Średni okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił od 8 do 16 godzin. W wydalaniu deferazyroksu z żółcią uczestniczą białka transportujące MRP2 i MXR (BCRP) (ang. breast cancer resistance protein - białko oporności raka piersi).

Liniowość lub nieliniowość

W stanie stacjonarnym wartości C_{max} i AUC_{0-24h} deferazyroksu zwiększają się w przybliżeniu liniowo w stosunku do dawki. Po podaniu dawek wielokrotnych ekspozycja wzrastała o czynnik kumulacji wynoszący od 1,3 do 2,3.

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież
Całkowita ekspozycja na deferazyroks u młodzieży (12 do ≤17 lat) i dzieci (2 do <12 lat) po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych była mniejsza niż u pacjentów dorosłych. U dzieci w wieku poniżej 6 lat ekspozycja na lek była o około 50% mniejsza niż u dorosłych. Fakt ten nie powinien mieć konsekwencji klinicznych, ponieważ dawkowanie ustalane jest indywidualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Płeć
U kobiet pozorny klirens deferazyroksu jest umiarkowanie mniejszy (o 17,5%) niż u mężczyzn. Fakt ten nie powinien mieć konsekwencji klinicznych, ponieważ dawkowanie ustalane jest indywidualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki deferazyroksu u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat lub starszych).

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby
Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki deferazyroksu u pacjentów z zaburzeniami nerek. Farmakokinetyka deferazyroksu nie była zależna od aktywności aminotransferaz wątrobowych nie przekraczającej 5 razy górnej granicy normy.

W badaniu klinicznym podanie deferazyroksu, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, w dawce pojedynczej 20 mg/kg mc. spowodowało zwiększenie średniej ekspozycji o 16% u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh) i o 76% u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh), w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby średnie C_{max} deferazyroksu zwiększyło się o 22%. U jednego pacjenta z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) ekspozycja zwiększyła się 2,8-krotnie (patrz punkt 4.2. i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach donoszono głównie o występowaniu toksycznego działania na nerki oraz zmętnienia soczewki (zaćmy). Podobne wyniki obserwowano w badaniach na nowonarodzonych i młodych zwierzętach. Uważa się, że toksyczne działanie na nerki jest spowodowane głównie usunięciem żelaza z organizmów zwierząt, u których nie występowało wcześniej obciążenie żelazem.

Wyniki badań genotoksyczności *in vitro* były ujemne (test Amesa, test aberracji chromosomalnych), podczas gdy deferazyroks powodował tworzenie się mikrojąder *in vivo* w szpiku kostnym – ale nie w wątrobie - u szczurów bez obciążenia żelazem, którym podawano śmiertelne dawki leku. Działania takiego nie obserwowano u szczurów uprzednio obciążonych żelazem. Deferazyroks nie miał działania rakotwórczego, gdy lek podawano szczurom w badaniu trwającym 2 lata i transgenicznym p53+/- heterozygotycznym myszom w badaniu trwającym 6 miesięcy.

Potencjalny toksyczny wpływ na reprodukcję badano u szczurów i królików. Deferazyroks nie działał teratogennie, jednak zwiększał częstość występowania zmian w obrębie kośćca i martwych urodzeń u szczurów po podaniu dużych dawek, które miały ciężki toksyczny wpływ na samice bez obciążenia żelazem. Deferazyroks nie miał innego wpływu na płodność i reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon (Typ A)
Powidon (K30)
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Poloksamer (P188)

Substancje powlekające:
Hypromeloza
Indygokarmin, lak aluminiowy (E132)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol/PEG (6000)
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste blistry PVC/PVDC/Aluminium zawierające 30 lub 90 tabletek powlekanych i blistry podzielne na dawki pojedyncze zawierające 30 x 1 tabletek.

Deferasirox Mylan, 360 mg, tabletki powlekane jest również dostępny w blistrach, w opakowaniach zawierających 300 tabletek.

Białe butelki HDPE z białą, nieprzezroczystą zakrętką z polipropylenu (PP) i aluminiowym zabezpieczeniem, zawierające 90 lub 300 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Deferasirox Mylan 90 mg tabletki powlekane

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 tabletki powlekane

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 tabletki powlekane

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 września 2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
2900 Komarom
WĘGRY

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Deferasirox Mylan do obrotu w każdym z kraju członkowskim, podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem kompetentnym kraju członkowskiego treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

Program edukacyjny ma na celu poinformowanie fachowego personelu medycznego i pacjentów, aby zminimalizować ryzyko związane z:

- brakiem zgodności w zakresie dawkowania i monitorowania biologicznego
- błędami medycznymi spowodowanymi zamianą przyjmowanej jednej postaci farmaceutycznej produktu leczniczego na drugą dostępną w obrocie (tabletki powlekane/granulat i generyczne wersje deferazyroksu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej).

Ryzyko błędów w stosowaniu leku jest spowodowane zamianą pomiędzy produktem leczniczym zawierającym deferazyroks w postaci tabletek powlekanych/granulatu a generycznym deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej wprowadzonym na rynek przez różne Podmioty odpowiedzialne i - stosownie do okoliczności - zależy od współwystępowania tych postaci na rynku krajowym. Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w momencie wprowadzania produktu leczniczego do obrotu w każdym państwie członkowskim, w którym Deferasirox Mylan jest dopuszczony do obrotu, cały fachowy personel medyczny i pacjenci, czyli osoby przepisujące, wydające i stosujące produkt leczniczy Deferasirox Mylan, otrzymują następujący pakiet edukacyjny dla wszystkich dostępnych postaci leku (tj. tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, tabletek powlekanych zawierających deferazyroks i deferazyroks w postaci granulatu) dla wszystkich wskazań:

- materiały edukacyjne dla lekarzy
- pakiet informacji dla pacjenta

Należy okresowo dokonywać dodatkowej dystrybucji materiałów edukacyjnych, zwłaszcza po wprowadzeniu istotnych zmian w informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu, uzasadniających aktualizację materiałów edukacyjnych.

Materiały edukacyjne dla lekarzy powinny zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- przewodnik dla fachowego personelu medycznego

Przewodnik dla fachowego personelu medycznego powinien zawierać stosownie do okoliczności, następujące główne elementy, zależnie od współwystępowania postaci deferazyroksu na rynku krajowym:

- Opis dostępnych w obrocie w UE postaci deferazyroksu (na przykład tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, tabletki powlekane i granulat)
    - różne schematy dawkowania
    - różne warunki podawania leku
    - tabela z przeliczeniem dawki podczas zmiany jednej postaci farmaceutycznej na inną
- Zalecane dawki i zasady rozpoczynania leczenia
- Konieczność comiesięcznej kontroli stężenia ferrytyny w surowicy
- Informację, że deferazyroks powoduje zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy u niektórych pacjentów
    - Konieczność monitorowania stężenia kreatyniny w surowicy
        - dwukrotnie przed rozpoczęciem leczenia
        - cotygodniowo w czasie pierwszego miesiąca od rozpoczęcia leczenia oraz w przypadku modyfikacji leczenia
        - następnie co miesiąc
    - Konieczność zmniejszenia dawki o 7 mg/kg mc., jeśli stężenie kreatyniny w surowicy zwiększa się:
        - dorośli: >33% powyżej stężenia wyjściowego lub klirens kreatyniny zmniejsza się poniżej dolnej granicy normy (90 ml/min.)
        - dzieci: powyżej górnej granicy normy lub klirens kreatyniny zmniejsza się poniżej dolnej granicy normy podczas dwóch kolejnych badań.
    - Konieczność przerwania leczenia po zmniejszeniu dawki, jeśli stężenie kreatyniny w osoczu się zwiększa:
        - dorośli i dzieci: utrzymuje się > 33% powyżej stężenia wyjściowego lub klirens kreatyniny zmniejsza się poniżej dolnej granicy normy (90 ml/min.)

- Konieczność rozważenia biopsji nerki:
    - jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest zwiększone lub zostały wykryte inne nieprawidłowości (takie jak: proteinuria, objawy zespołu Fanconiego).

- Znaczenie pomiaru klirensu kreatyniny
- Krótki przegląd metod pomiaru klirensu kreatyniny
- Informację, że u pacjentów leczonych produktem Deferasirox Mylan może pojawić się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy
    - Konieczność badania czynności wątroby przed przepisaniem leku, następnie w odstępach miesięcznych lub częściej, jeśli jest to wskazane klinicznie
    - Nie przepisywać produktu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby
    - Konieczność przerwania leczenia, jeśli zaobserwowano utrzymujące się lub postępujące zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.
- Konieczność corocznego badania wzroku i słuchu

- Konieczność sporządzenia następującej tabeli, zawierającej wykonane przed rozpoczęciem leczenia pomiary stężenia kreatyniny w surowicy, klirensu kreatyniny, proteinurii, aktywności enzymów wątrobowych, stężenia ferrytyny:

Przed rozpoczęciem leczenia	
Stężenie kreatyniny w surowicy,	Wartość 1
Stężenie kreatyniny w surowicy,	Wartość 2

X i Y to dni (do określenia) kiedy należy przeprowadzić badanie przed rozpoczęciem leczenia.

- Ostrzeżenie o ryzyku nadmiernej chelatacji i konieczności ścisłego monitorowania stężenia ferrytyny w surowicy oraz czynności nerek i wątroby.

- Zasady dostosowywania dawki i przerwania leczenia po osiągnięciu docelowego stężenia żelaza w wątrobie +/- ferrytyny w surowicy.

- Zalecenia dotyczące leczenia zespołów talasemii niezależnych od transfuzji krwi (ang. *non-transfusion-dependent thalassaemia*, NTDT):
    - Informacja, że u pacjentów z NTDT proponuje się tylko jeden cykl leczenia
    - Ostrzeżenie o konieczności dokładniejszego monitorowania stężenia żelaza w wątrobie i stężenia ferrytyny w surowicy u dzieci i młodzieży
    - Ostrzeżenie o obecnie nieznanych skutkach długotrwałego leczenia dla bezpieczeństwa dzieci i młodzieży

Pakiet informacyjny dla pacjenta powinien zawierać:
- Ulotkę dla pacjenta
- Przewodnik dla pacjenta

Przewodnik dla pacjenta powinien zawierać następujące kluczowe elementy:
- Informacja o konieczności regularnego kontrolowania oraz jeśli wymagane, badania stężenia kreatyniny w surowicy, klirensu kreatyniny, proteinurii, aktywności enzymów wątrobowych, stężenia ferrytyny
- Informacja o możliwości rozważenia biopsji nerki, w przypadku wystąpienia istotnych zaburzeń czynności nerek
- Dostępność kilku doustnych postaci leku (na przykład tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, tabletki powlekane i granulat) i najważniejsze różnice pomiędzy tymi postaciami (tj. różny schemat dawkowania, różne warunki podawania leku, zwłaszcza z pokarmem)

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON (OPAKOWANIA ZAWIERAJĄCE BLISTRY I BUTELKI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deferasirox Mylan 90 mg tabletki powlekane
deferazyroks

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 90 mg deferazyroksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana (tabletka)

[Blistry]
30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych

[Blistry podzielne na dawki pojedyncze]
30 x 1 tabletek powlekanych

[Butelki]
90 tabletek powlekanych
300 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Deferasirox Mylan 90 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON (OPAKOWANIA ZAWIERAJĄCE BLISTRY I BUTELKI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deferasirox Mylan 180 mg tabletki powlekane
deferazyroks

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 180 mg deferazyroksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana (tabletka)

[Blistry]
30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych

[Blistry podzielne na dawki pojedyncze]
30 x 1 tabletek powlekanych

[Butelki]
90 tabletek powlekanych
300 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Deferasirox Mylan 180 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON (OPAKOWANIA ZAWIERAJĄCE BLISTRY I BUTELKI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deferasirox Mylan 360 mg tabletki powlekane
deferazyroks

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 360 mg deferazyroksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana (tabletka)

[Blistry]
30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
300 tabletek powlekanych

[Blistry podzielne na dawki pojedyncze]
30 x 1 tabletek powlekanych

[Butelki]
90 tabletek powlekanych
300 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Deferasirox Mylan 360 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deferasirox Mylan 90 mg tabletki powlekane
deferazyroks

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 90 mg deferazyroksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana (tabletka)

90 tabletek powlekanych
300 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deferasirox Mylan 180 mg tabletki powlekane
deferazyroks

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 180 mg deferazyroksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana (tabletka)

90 tabletek powlekanych
300 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deferasirox Mylan 360 mg tabletki powlekane
deferazyroks

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 360 mg deferazyroksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana (tabletka)

90 tabletek powlekanych
300 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deferasirox Mylan 90 mg tabletki powlekane
deferazyroks

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deferasirox Mylan 180 mg tabletki powlekane
deferazyroks

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deferasirox Mylan 360 mg tabletki powlekane
deferazyroks

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Deferasirox Mylan 90 mg tabletki powlekane
Deferasirox Mylan 180 mg tabletki powlekane
Deferasirox Mylan 360 mg tabletki powlekane
deferazyroks

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie dorosłej lub dziecku. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki
1. Co to jest lek Deferasirox Mylan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Deferasirox Mylan
3. Jak stosować lek Deferasirox Mylan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Deferasirox Mylan
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Deferasirox Mylan i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Deferasirox Mylan
Deferasirox Mylan zawiera substancję czynną zwaną deferazyroks. Jest to substancja chelatująca żelazo, czyli lek stosowany w celu usunięcia nadmiaru żelaza (zwanego także obciążeniem żelazem) z organizmu. Lek Deferasirox Mylan wychwytuje i usuwa nadmiar żelaza, które jest następnie wydalane głównie z kałem.

W jakim celu stosuje się lek Deferasirox Mylan
Wielokrotne transfuzje krwi mogą być konieczne u pacjentów z różnymi rodzajami niedokrwistości (na przykład talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa lub zespoły mielodysplastyczne). Wielokrotne transfuzje krwi mogą jednak powodować nadmierne gromadzenie się żelaza. Dzieje się tak dlatego, że krew zawiera żelazo, a organizm nie posiada naturalnych metod usuwania nadmiaru żelaza otrzymywanego podczas transfuzji. U pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi, obciążenie żelazem może również rozwinąć się w miarę upływu czasu, głównie w wyniku zwiększonego wchłaniania żelaza obecnego w diecie, spowodowanego małą liczbą komórek krwi. Z czasem żelazo w nadmiernej ilości może spowodować uszkodzenie ważnych narządów takich, jak wątroba i serce. Aby usunąć nadmiar żelaza i zmniejszyć ryzyko uszkodzenia narządów stosuje się leki *chelatujące żelazo*.

Deferasirox Mylan jest stosowany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku 6 lat i starszych.

Deferasirox Mylan jest także stosowany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku nieczęstych transfuzji krwi, u pacjentów z innymi rodzajami niedokrwistości oraz u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat.

Deferasirox Mylan jest również stosowany, gdy terapia deferoksaminą jest przeciwwskazana lub niewystarczająca w leczeniu pacjentów w wieku 10 lat i starszych, z obciążeniem żelazem w przebiegu występujących u nich zespołów talasemii, niezależnych od transfuzji krwi.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Deferasirox Mylan

Kiedy nie stosować leku Deferasirox Mylan

- jeśli pacjent ma uczulenie na deferazyroks lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli u pacjenta występuje taka nadwrażliwość, **należy poinformować o tym lekarza prowadzącego przed zażyciem leku Deferasirox Mylan**. Jeśli pacjent podejrzewa, że może być uczulony, należy poradzić się lekarza
- jeśli u pacjenta jest zaburzona czynność nerek w stopniu umiarkowanym lub ciężkim
- jeśli pacjent aktualnie przyjmuje jakiekolwiek inne leki chelatujące żelazo.

Stosowanie leku Deferasirox Mylan nie jest zalecane

- jeśli u pacjenta występuje zaawansowany zespół mielodysplastyczny (zmniejszone wytwarzanie komórek krwi przez szpik kostny) lub nowotwór złośliwy w stadium zaawansowanym.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Deferasirox Mylan należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli u pacjenta występuje choroba nerek lub wątroby
- jeśli pacjent ma problemy z sercem, spowodowane obciążeniem żelazem
- jeśli pacjent zauważy znaczne zmniejszenie ilości oddawanego moczu (objaw choroby nerek)
- jeśli u pacjenta wystąpi poważna wysypka, lub problemy z oddychaniem i zawroty głowy lub obrzęk głównie twarzy i gardła (objawy ciężkiej reakcji alergicznej, patrz również punkt 4: „Możliwe działania niepożądane”)
- jeśli u pacjenta wystąpi połączenie któregokolwiek z następujących objawów: wysypka, zaczerwieniona skóra, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach lub ustach, złuszczanie się skóry, wysoka gorączka, objawy grypopodobne, powiększenie węzłów chłonnych (objawy ciężkiej reakcji skórnej, patrz również punkt 4: „Możliwe działania niepożądane”)
- jeśli u pacjenta wystąpi jednocześnie senność, ból w prawej górnej części brzucha, zażółcenie lub nasilenie żółtego zabarwienia skóry lub oczu i ciemne zabarwienie moczu (objawy choroby wątroby)
- jeśli u pacjenta występują trudności z myśleniem, zapamiętywaniem informacji lub rozwiązywaniem problemów, staje się mniej czujny lub świadomy bądź odczuwa senność wraz z brakiem energii (objawy dużego stężenia amoniaku we krwi, które mogą być związane z problemami z wątrobą lub nerkami, patrz także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”)
- jeśli pacjent wymiotuje krwią i (lub) oddaje czarne stolce
- jeśli u pacjenta często występuje ból brzucha, zwłaszcza po jedzeniu lub zażyciu leku Deferasirox Mylan
- jeśli u pacjenta często występuje zgaga
- jeśli u pacjenta w badaniu krwi stwierdza się zmniejszoną liczbę płytek krwi lub krwinek białych
- jeśli u pacjenta występuje nieostre widzenie
- jeśli u pacjenta występuje biegunka lub wymioty

Jeśli którakolwiek z tych chorób lub sytuacji wystąpi u pacjenta, należy natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego.

Monitorowanie leczenia lekiem Deferasirox Mylan

Podczas leczenia pacjent będzie poddawany regularnym badaniom krwi i moczu. Ich celem jest kontrolowanie ilości żelaza w organizmie (stężenie *ferrytyny* we krwi), aby sprawdzić jak działa lek Deferasirox Mylan. Badania krwi pozwalają również monitorować czynność nerek (stężenie

kreatyniny we krwi, obecność białka w moczu) i wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi). Lekarz prowadzący może zlecić wykonanie u pacjenta biopsji nerki, jeśli podejrzewa znaczne uszkodzenie nerki. Pacjent może być również poddany badaniu MRI (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego), w celu określenia ilości żelaza w wątrobie. Lekarz prowadzący uwzględni wynik tych badań podczas ustalania optymalnej dla danego pacjenta dawki leku Deferasirox Mylan oraz przy podejmowaniu decyzji o tym, kiedy należy przerwać przyjmowanie leku Deferasirox Mylan.

W ramach ostrożności, co roku w trakcie leczenia będą przeprowadzane badania wzroku i słuchu.

Lek Deferasirox Mylan a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to zwłaszcza:
- innych leków chelatujących żelazo, których nie wolno przyjmować z lekiem Deferasirox Mylan,
- środków zobojętniających (leków stosowanych w leczeniu zgagi) zawierających glin, których nie należy przyjmować o tej samej porze dnia, co lek Deferasirox Mylan
- cyklosporyny (stosowanej w zapobieganiu odrzuceniu przeszczepionego narządu lub w leczeniu innych chorób takich jak reumatoidalne zapalenie stawów lub atopowe zapalenie skóry)
- symwastatyny (stosowanej w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu)
- leków przeciwbólowych lub przeciwzapalnych (tj. aspiryna, ibuprofen, kortykosteroidy)
- doustnych bisfosfonianów (stosowanych w leczeniu osteoporozy)
- leków przeciwzakrzepowych (stosowanych w zapobieganiu lub leczeniu nadmiernego krzepnięcia krwi)
- hormonalnych leków antykoncepcyjnych (środków kontroli urodzeń)
- beprydylu, ergotaminy (stosowanych w chorobach serca lub migrenach)
- repaglinidu (stosowanego w leczeniu cukrzycy)
- ryfampicyny (stosowanej w leczeniu gruźlicy)
- fenytoiny, fenobarbitalu, karbamazepiny (stosowanych w leczeniu padaczki)
- rytonawiru (stosowanego w leczeniu zakażenia HIV)
- paklitakselu (stosowanego w leczeniu raka)
- teofiliny (stosowanej w leczeniu chorób układu oddechowego, takich jak astma)
- klozapiny (stosowanej w leczeniu zaburzeń psychicznych, takich jak schizofrenia)
- tyzanidyny (stosowanej jako lek zwiotczający mięśnie)
- cholestyraminy (stosowanej w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi)
- busulfan (stosowany w leczeniu przed otrzymaniem przeszczepu w celu zniszczenia istniejącego szpiku kostnego przed otrzymaniem przeszczepu)
- midazolam (stosowany w celu złagodzenia niepokoju i (lub) problemów ze snem).

Lekarz może zlecić dodatkowe badania, aby monitorować stężenie niektórych z tych leków we krwi.

Pacjenci w wieku podeszłym (w wieku od 65 lat)
Deferasirox Mylan może być stosowany u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w takich samych dawkach jak u innych dorosłych pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić więcej działań niepożądanych (zwłaszcza biegunka) niż u pacjentów młodszych. Pacjenci z tej grupy wiekowej powinni być ściśle monitorowani przez lekarza prowadzącego pod kątem możliwych działań niepożądanych, które mogą wymagać dostosowania dawki leku.

Dzieci i młodzież
Deferasirox Mylan może być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat otrzymujących regularne transfuzje krwi oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 10 lat, nieotrzymujących regularnych transfuzji krwi. W miarę wzrostu pacjenta lekarz dostosuje dawkę leku.
Deferasirox Mylan nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Deferasirox Mylan nie jest zalecany w czasie ciąży chyba, że istnieje zdecydowana konieczność leczenia.

Jeśli pacjentka obecnie stosuje hormonalną metodę antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży, konieczne jest stosowanie dodatkowego lub innego rodzaju antykoncepcji (np. prezerwatywy), ponieważ lek Deferasirox Mylan może obniżać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

W czasie leczenia lekiem Deferasirox Mylan nie zaleca się karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Jeśli u pacjenta wystąpią zawroty głowy podczas przyjmowania leku Deferasirox Mylan nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, aż do chwili, gdy pacjent znów poczuje się prawidłowo.

Lek Deferasirox Mylan zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. Jak stosować lek Deferasirox Mylan

Leczenie lekiem Deferasirox Mylan będzie nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji krwi.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ile leku Deferasirox Mylan stosować
U wszystkich pacjentów dawka leku Deferasirox Mylan jest zależna od masy ciała. Lekarz obliczy wielkość potrzebnej dawki i powie ile tabletek leku na dobę należy przyjmować.

- Zazwyczaj dawka dobowa leku Deferasirox Mylan, tabletki powlekane na początku leczenia u pacjentów otrzymujących regularne transfuzje krwi wynosi 14 mg na kilogram masy ciała. W zależności od indywidualnych potrzeb lekarz może zalecić stosowanie większej lub mniejszej dawki początkowej.
- U pacjentów nieotrzymujących regularnych transfuzji krwi dawka dobowa leku Deferasirox Mylan, tabletki powlekane na początku leczenia wynosi zazwyczaj 7 mg na kilogram masy ciała.
- W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może w późniejszym okresie dostosować dawkę leku zwiększając ją lub zmniejszając.
- Maksymalna zalecana dawka dobowa leku Deferasirox Mylan, tabletki powlekane wynosi:
    - 28 mg na kilogram masy ciała u pacjentów otrzymujących regularne transfuzje krwi
    - 14 mg na kilogram masy ciała u dorosłych pacjentów nieotrzymujących regularnych transfuzji krwi
    - 7 mg na kilogram masy ciała u dzieci i młodzieży nieotrzymujących regularnych transfuzji krwi

Deferazyroks występuje także jako tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej. Jeżeli pacjent zmienia lek z tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej na tabletki powlekane, konieczne jest dostosowanie dawki.

Kiedy stosować lek Deferasirox Mylan

- Deferasirox Mylan należy zażywać raz na dobę, codziennie, w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia popijając niewielką ilością wody.
- Deferasirox Mylan, tabletki powlekane należy przyjmować albo na czczo albo z lekkim posiłkiem.

Przyjmowanie leku Deferasirox Mylan o tej samej porze każdego dnia ułatwi również pamiętanie o zażyciu leku.

W przypadku pacjentów niebędących w stanie połknąć tabletek w całości, lek Deferasirox Mylan w postaci tabletek powlekanych można rozkruszyć i dosypać całą dawkę w postaci rozkruszonej do półpłynnego pokarmu, np. jogurtu lub przecieru jabłkowego (przetartych jabłek). Należy spożyć natychmiast całą dawkę wraz z pokarmem i nie przechowywać jej do przyszłego wykorzystania.

Jak długo stosować lek Deferasirox Mylan

Należy kontynuować codzienne przyjmowanie leku Deferasirox Mylan tak długo, jak zaleci lekarz. Jest to długotrwałe leczenie, które może potrwać kilka miesięcy lub lat. Lekarz będzie regularnie kontrolował stan zdrowia pacjenta, aby sprawdzić, czy leczenie przynosi pożądane efekty (patrz również punkt 2: „Monitorowanie leczenia lekiem Deferasirox Mylan”).

W przypadku pytań dotyczących czasu trwania leczenia lekiem Deferasirox Mylan, należy skontaktować się z lekarzem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Deferasirox Mylan

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Deferasirox Mylan lub gdy ktoś inny przez przypadek zażyje tabletki, należy natychmiast zgłosić się do lekarza lub do najbliższego szpitala. Należy pokazać lekarzowi opakowanie leku. Może być konieczne leczenie. U pacjenta mogą wystąpić takie objawy, jak ból brzucha, biegunka, nudności i wymioty oraz zaburzenia nerek lub wątroby, które mogą być poważne.

Pominięcie zastosowania leku Deferasirox Mylan

Jeśli pacjent pominął dawkę leku, należy zażyć ją tego dnia tak szybko, jak to możliwe. Następną dawkę należy zażyć o zwykłej porze. W dniu następnym nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej (-ych) tabletki (-ek).

Przerwanie stosowania leku Deferasirox Mylan

Nie należy przerywać przyjmowania leku Deferasirox Mylan chyba, że tak zdecyduje lekarz. Po przerwaniu leczenia nadmiar żelaza nie będzie już usuwany z organizmu (patrz także punkt „Jak długo stosować lek Deferasirox Mylan”).

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych to działania o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i zazwyczaj ustępują one po kilku dniach lub kilku tygodniach leczenia.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie i wymagają natychmiastowej pomocy medycznej.

*Te działania niepożądane występują **niezbyt często** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów) lub rzadko (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1000 pacjentów).*

- Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka wysypka lub trudności z oddychaniem i zawroty głowy, lub obrzęk, głównie twarzy i gardła (objawy ciężkiej reakcji alergicznej)
- Jeśli u pacjenta wystąpi połączenie któregokolwiek z następujących objawów: wysypka, zaczerwieniona skóra, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach lub ustach, złuszczanie się

skóry, wysoka gorączka, objawy grypopodobne, powiększenie węzłów chłonnych (objawy ciężkich reakcji skórnych)
- Jeśli pacjent zauważy znaczne zmniejszenie ilości wydalanego moczu (objaw choroby nerek)
- Jeśli u pacjenta wystąpi jednocześnie senność, ból w prawej górnej części brzucha, zażółcenie lub nasilenie żółtego zabarwienia skóry lub oczu oraz ciemne zabarwienie moczu (objawy choroby wątroby)
- Jeśli u pacjenta występują trudności z myśleniem, zapamiętywaniem informacji lub rozwiązywaniem problemów, pacjent staje się mniej czujny bądź świadomy, bądź odczuwa senność wraz z brakiem energii (objawy dużego stężenia amoniaku we krwi, które mogą być związane z problemami z wątrobą lub nerkami i mogą prowadzić do zmian w funkcjonowaniu mózgu)
- Jeśli pacjent wymiotuje krwią i (lub) oddaje czarne stolce
- Jeśli u pacjenta często występuje ból brzucha, zwłaszcza po jedzeniu lub zażyciu leku Deferasirox Mylan
- Jeśli u pacjenta często występuje zgaga
- Jeśli u pacjenta wystąpi częściowa utrata wzroku
- Jeśli u pacjenta wystąpi ostry ból w górnej części brzucha (zapalenie trzustki)

należy przerwać stosowanie leku i natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Niektóre działania niepożądane mogą stać się ciężkie.
*Te działania niepożądane występują **niezbyt często**.*
- Jeśli wystąpi niewyraźne lub przymglone widzenie
- Jeśli wystąpi osłabienie słuchu

należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.

Inne działania niepożądane
***Bardzo często** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)*
- Nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek

***Często** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów)*
- Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, wzdęcia, zaparcie, niestrawność
- Wysypka
- Ból głowy
- Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
- Świąd
- Nieprawidłowy wynik badania moczu (białko w moczu)

Jeśli którykolwiek z tych objawów będzie ciężki, należy poinformować o tym lekarza.

***Niezbyt często** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów)*
- Zawroty głowy
- Gorączka
- Ból gardła
- Obrzęk ramion i nóg
- Zmiana zabarwienia skóry
- Niepokój
- Zaburzenia snu
- Zmęczenie

Jeśli którykolwiek z tych objawów będzie ciężki, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Częstość nieznana *(nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*
- Zmniejszenie liczby komórek biorących udział w krzepnięciu krwi (małopłytkowość), zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (nasilenie niedokrwistości), liczby białych krwinek (neutropenia) lub zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów komórek krwi (pancytopenia)
- Łysienie
- Kamica nerkowa
- Niewielka ilość oddawanego moczu
- Przerwanie ściany żołądka lub jelita, które może powodować ból i nudności
- Ostry ból w górnej części brzucha (zapalenie trzustki)
- Nieprawidłowa kwasowość krwi

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Deferasirox Mylan

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności (EXP) oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się oznaki uszkodzenia lub zniszczenia opakowania.
Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Deferasirox Mylan
Substancją czynną leku jest deferazyroks.
- Każda tabletka powlekana Deferasirox Mylan 90 mg zawiera 90 mg deferazyroksu.
- Każda tabletka powlekana Deferasirox Mylan 180 mg zawiera 180 mg deferazyroksu.
- Każda tabletka powlekana Deferasirox Mylan 360 mg zawiera 360 mg deferazyroksu.

Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, powidon, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna i poloksamer. Substancja powlekająca tabletkę zawiera: hypromelozę, tytanu dwutlenek (E171), makrogol/PEG (6000), talk, indygokarmin, lak aluminiowy (E132).

Jak wygląda lek Deferasirox Mylan i co zawiera opakowanie
Deferasirox Mylan jest dostępny w postaci tabletek powlekanych.
- Deferasirox Mylan 90 mg tabletki powlekane barwy niebieskiej, w kształcie kapsułki, dwuwypukłe z wytłoczonym "ᗰ" po jednej stronie i „DF" po drugiej stronie tabletki.
- Deferasirox Mylan 180 mg tabletki powlekane barwy niebieskiej, w kształcie kapsułki, dwuwypukłe z wytłoczonym "ᗰ" po jednej stronie i „DF 1" po drugiej stronie tabletki.
- Deferasirox Mylan 360 mg tabletki powlekane są barwy niebieskiej, w kształcie kapsułki, dwuwypukłe z wytłoczonym "ᗰ" po jednej stronie i „DF 2" po drugiej stronie tabletki.

Deferasirox Mylan jest dostępny w przezroczystych blistrach z PVC/PVDC/Aluminium w opakowaniach zawierających 30 lub 90 tabletek, w blistrach podzielnych na dawki pojedyncze, w opakowaniach zawierających 30 tabletek oraz w białych, plastikowych butelkach z białą, nieprzezroczystą zakrętką i aluminiowym zabezpieczeniem, w opakowaniach zawierających 90 lub 300 tabletek.
Deferasirox Mylan 360 mg tabletki powlekane jest również dostępny w blistrach, w opakowaniach zawierających 300 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OU
Tel: + 372 6363 052

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

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

Magyarország
Viatris Healthcare Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

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

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

Norge
Viatris AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 02

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Incepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: + 357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 863904

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România
BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 (0) 8630 19 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu