

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Deferasiroks Mylan 90 mg filmsko obložene tablete
Deferasiroks Mylan 180 mg filmsko obložene tablete
Deferasiroks Mylan 360 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Deferasiroks Mylan 90 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg deferasiroksa.

Deferasiroks Mylan 180 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg deferasiroksa.

Deferasiroks Mylan 360 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 360 mg deferasiroksa.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete (tablete)

Deferasiroks Mylan 90 mg filmsko obložene tablete

Bikonveksna filmsko obložena tableta, v obliki kapsule, modre barve z vtisnjeno oznako “M” na eni strani tablete in ‘DF’ na drugi strani. Približna velikost tablete je 10,0 mm x 4,5 mm.

Deferasiroks Mylan 180 mg filmsko obložene tablete

Bikonveksna filmsko obložena tableta, v obliki kapsule, modre barve z vtisnjeno oznako “M” na eni strani tablete in ‘DF 1’ na drugi strani. Približna velikost tablete je 12,8 mm x 6,00 mm.

Deferasiroks Mylan 360 mg filmsko obložene tablete

Bikonveksna filmsko obložena tableta, v obliki kapsule, modre barve z vtisnjeno oznako “M” na eni strani tablete in ‘DF 2’ na drugi strani. Približna velikost tablete je 17 mm x 6,7 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Deferasiroks Mylan je indicirano za zdravljenje kronične preobremenitve z železom zaradi pogostih transfuzij krvi (≥ 7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov) pri bolnikih z beta talasemijo major, starih 6 let ali več.

Zdravilo Deferasiroks Mylan je indicirano tudi za zdravljenje kronične preobremenitve z železom zaradi transfuzij krvi v primerih, ko je zdravljenje z deferoksaminom kontraindicirano ali neprimerno pri naslednjih skupinah bolnikov:

- pri pediatričnih bolnikih, ki imajo beta talasemijo major in preobremenitev z železom zaradi pogostih transfuzij krvi (≥ 7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov) in so stari od 2 do 5 let,
- pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki imajo beta talasemijo major in preobremenitev z železom zaradi manj pogostih transfuzij krvi (< 7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov) in so stari 2 leti ali več,
- pri odraslih in pediatričnih bolnikih z drugimi anemijami, ki so stari 2 leti ali več.

Zdravilo Deferasiroks Mylan je indicirano tudi za zdravljenje kronične preobremenitve z železom, kadar je zdravljenje z deferoksaminom kontraindicirano ali neprimerno pri bolnikih, ki potrebujejo terapijo s kelacijo železa in so stari 10 let ali več ter imajo katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Vse informacije, ki se tekom SmPC nanašajo na disperzibilne tablete, se nanašajo na zdravila drugih imetnikov dovoljenja za promet z učinkovino deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet.

Zdravljenje z zdravilom Deferasiroks Mylan naj uvede in nadaljuje zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju kronične preobremenitve z železom.

Odmerjanje

Pri preobremenitvi z železom zaradi transfuzij je potrebno drugačno odmerjanje kot pri sindromih talasemije, neodvisnih od transfuzij. Vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati zdravilo Deferasiroks Mylan, morajo poskrbeti, da bodo prejeli izobraževalno gradivo za zdravnike (Vodnik za zdravstvene delavce, ki vključuje tudi kontrolni seznam za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo) in se seznanili z vsebino tega gradiva.

Preobremenitev z železom zaradi transfuzij

Odmerke (v mg/kg telesne mase) je treba izračunati in zaokrožiti na najbližjo vrednost jakosti tablete.

Pri vseh bolnikih je pri terapiji s kelacijo železa potrebna previdnost, da se čim bolj zmanjša tveganje za prekomerno kelacijo (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vsebujejo deferasiroks, so v Evropski Uniji na voljo v obliki filmsko obloženih tablet in disperzibilnih tablet, ki se tržijo pod različnimi trgovskimi imeni kot generične alternative deferasiroksu. Zaradi različnih farmakokinetičnih profilov je pri deferasiroks filmsko obloženih tabletah potreben 30 % manjši odmerek v primerjavi s priporočenim odmerkom za deferasiroks disperzibilne tablete (glejte poglavje 5.1).

Začetni odmerek

Priporočeno je, da se zdravljenje prične po transfuziji približno 20 enot (približno 100 ml/kg) koncentriranih eritrocitov ali ob prisotnosti kronične preobremenitve z železom, ugotovljene s kliničnim spremljanjem (npr. vrednosti feritina v serumu > 1000 µg/l) (glejte preglednico 1).

Preglednica 1 Priporočeni začetni odmerki pri preobremenitvi z železom zaradi transfuzij

Priporočeni začetni odmerek			
feritin v serumu		populacija bolnikov	priporočeni začetni odmerek
> 1000 µg/l	ali	bolniki, ki so že prejeli približno 20 enot (približno 100 ml/kg) koncentriranih eritrocitov	14 mg/kg/dan

Druge možnosti začetnih odmerkov	
populacija bolnikov	alternativni začetni odmerek
bolniki, pri katerih ni treba znižati ravni železa v organizmu in prejemajo < 7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov (približno < 2 enoti/mesec pri odraslem). Bolnikov odziv je treba spremljati in v primeru, da ne pride do zadostne učinkovitosti, razmisliti o zvišanju odmerka.	7 mg/kg/dan
bolniki, pri katerih je treba znižati zvišano raven železa v organizmu in pri tem prejemajo > 14 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov (približno > 4 enote/mesec pri odraslem)	21 mg/kg/dan
bolniki, ki so ob zdravljenju z deferoksaminom že dobro urejeni	ena tretjina odmerka deferoksamina*

* To je začetni odmerek, ki je številčno enak eni tretjini odmerka deferoksamina (npr. bolnik, ki prejema 40 mg/kg/dan deferoksamina 5 dni na teden [ali ekvivalentno odmerjanje], lahko preide na začetni dnevni odmerek 14 mg/kg/dan zdravila Deferasiroks Mylan v obliki filmsko obloženih tablet). Če to pomeni dnevni odmerek, ki bi bil < 14 mg/kg, je treba spremljati bolnikov odziv in v primerih, ko ni dosežena zadostna učinkovitost, razmisliti o zvišanju odmerka (glejte poglavje 5.1).

Prilagajanje odmerka

Priporočeno je spremljanje vrednosti feritina v serumu vsak mesec in prilagajanje odmerka zdravila Deferasiroks Mylan po potrebi vsakih 3 do 6 mesecev glede na trend vrednosti feritina v serumu (glejte preglednico 2). Prilagajanje odmerka lahko poteka v korakih po 3,5 do 7 mg/kg/dan. Prilagoditi ga je potrebno odzivu in ciljem zdravljenja posameznega bolnika (vzdrževanje ali zmanjševanje obremenitve z železom).

Preglednica 2 Priporočeno prilagajanje odmerkov pri preobremenitvi z železom zaradi transfuzij

Feritin v serumu (mesečno spremljanje)	Priporočeno prilagajanje odmerka
vztrajno > 2500 µg/l in brez trenda zniževanja s časom	Odmerek zvišajte vsakih 3 do 6 mesecev v korakih po 3,5 do 7 mg/kg/dan. Najvišji dovoljen odmerek je 28 mg/kg/dan. Če je bolnik s hemosiderozo zelo slabo urejen ob zdravljenju z odmerki do 21 mg/kg/dan, verjetno tudi z nadaljnjim zviševanjem odmerka (do največ 28 mg/kg/dan) ne bo dosežena zadovoljiva urejenost in bo treba razmisliti o drugih možnih načinih zdravljenja. Če pri zdravljenju z odmerki nad 21 mg/kg/dan ni dosežena zadovoljiva urejenost, se ne sme nadaljevati zdravljenja s takimi odmerki, ampak je treba, kadar je le mogoče, razmisliti o alternativnih možnostih zdravljenja.
> 1000 µg/l, a vztrajno ≤ 2500 µg/l s trendom zniževanja s časom	Pri bolnikih, ki prejemajo odmerke > 21 mg/kg/dan, odmerek znižajte vsakih 3 do 6 mesecev v korakih po 3,5 do 7 mg/kg/dan, dokler ni dosežena ciljna vrednost od 500 do 1000 µg/l.
500 do 1000 µg/l (okvir ciljnih vrednosti)	Odmerek znižajte vsakih 3 do 6 mesecev v korakih po 3,5 do 7 mg/kg/dan za ohranjanje koncentracije feritina v serumu v okviru ciljnih vrednosti in zmanjševanje tveganja za prekomerno kelacijo.
vztrajno < 500 µg/l	Razmislite o prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Zaenkrat še ni na voljo veliko podatkov iz izvedenih kliničnih študij o dolgoročni učinkovitosti in varnosti zdravila Deferasiroks Mylan v obliki disperzibilnih tablet v odmerkih nad 30 mg/kg, kar je ekvivalentno odmerku 21 mg/kg pri uporabi filmsko obloženih tablet (264 bolnikov so spremljali povprečno 1 leto po postopnem zviševanju odmerka).

Odmerki nad 28 mg/kg/dan niso priporočljivi, saj je na voljo le malo izkušenj z odmerki nad to vrednostjo (glejte poglavje 5.1).

Sindromi talasemije, neodvisni od transfuzij

Terapijo s kelacijo železa je primerno uvesti samo v primeru dokazane preobremenitve z železom (pri koncentraciji železa v jetrih ≥ 5 mg Fe/g suhe teže oziroma pri koncentraciji feritina v serumu ves čas > 800 $\mu\text{g/l}$). Merjenje koncentracije železa v jetrih je metoda izbora za določanje preobremenitve z železom in jo je treba uporabljati, če je le na razpolago. Pri vseh bolnikih je med terapijo s kelacijo železa potrebna previdnost, da se čim bolj zmanjša tveganje za prekomerno kelacijo (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vsebujejo deferasiroks, so v Evropski Uniji na voljo v obliki filmsko obloženih tablet in disperzibilnih tablet, ki se tržijo pod različnimi trgovskimi imeni kot generične alternative deferasiroksu. Zaradi različnih farmakokinetičnih profilov je pri deferasiroks filmsko obloženih tabletah potreben 30 % manjši odmerek v primerjavi s priporočenim odmerkom za deferasiroks disperzibilne tablete (glejte poglavje 5.1).

Začetni odmerek

Pri bolnikih, ki imajo katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij, je priporočeni začetni odmerek zdravila Deferasiroks Mylan filmsko obložene tablete 7 mg/kg telesne mase na dan.

Prilagajanje odmerka

Za oceno bolnikovega odziva na zdravljenje in za zmanjšanje tveganja za prekomerno kelacijo je priporočeno vrednost feritina v serumu spremljati vsak mesec (glejte poglavje 4.4). Priporočeno prilagajanje odmerkov pri sindromih talasemije, ki niso odvisni od transfuzij, je povzeto v preglednici 3.

Preglednica 3 Priporočeno prilagajanje odmerkov pri sindromih talasemije, ki niso odvisni od transfuzij

Feritin v serumu (mesečno spremljanje)		Koncentracija železa v jetrih*	Priporočeno prilagajanje odmerka
vztrajno > 2000 $\mu\text{g/l}$ in brez trenda zniževanja	ali	≥ 7 mg Fe/g suhe teže	Odmerek zvišajte vsakih 3 do 6 mesecev v korakih po 3,5 do 7 mg/kg/dan, če bolnik zdravilo dobro prenaša. Najvišji dovoljen odmerek je 14 mg/kg/dan za odrasle in 7 mg/kg/dan za pediatrične bolnike. Odmerki nad 14 mg/kg/dan niso priporočljivi, saj z odmerki, ki presegajo navedeno vrednost, ni nobenih izkušenj pri bolnikih, ki imajo katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij.
≤ 2000 $\mu\text{g/l}$	ali	< 7 mg Fe/g suhe teže	Pri bolnikih, zdravljenih z odmerki > 7 mg/kg/dan, vsakih 3 do 6 mesecev odmerek znižajte v korakih po 3,5 do 7 mg/kg/dan do odmerka 7 mg/kg/dan (ali manj).
< 300 $\mu\text{g/l}$	ali	< 3 mg Fe/g suhe teže	Ko je dosežena zadovoljiva raven železa v telesu, je treba zdravljenje zaključiti.

Feritin v serumu (mesečno spremljanje)		Koncentracija železa v jetrih*	Priporočeno prilagajanje odmerka
O ponovnem zdravljenju bolnikov, pri katerih se znova pojavi kopičenje železa potem, ko so dosegli zadovoljivo raven železa v telesu, ni na voljo nobenih podatkov, zato ponovnega zdravljenja ni mogoče priporočati.			

* Merjenje koncentracije železa v jetrih (LIC – Measurement of liver iron concentration) je metoda izbora pri določanju preobremenitve z železom.

Tako pri odraslih kot pri pediatričnih bolnikih brez izmerjene koncentracije železa v jetrih in s koncentracijo feritina v serumu $\leq 2000 \mu\text{g/l}$ odmerek ne sme preseči 7 mg/kg/dan .

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (stari ≥ 65 let)

Priporočila za odmerjanje pri starejših bolnikih so enaka zgoraj opisanim. V kliničnih študijah je pri starejših bolnikih pogostejše prihajalo do neželenih učinkov kot pri mlajših bolnikih (zlasti do diareje). Starejše bolnike je zato treba bolj skrbno spremljati glede neželenih učinkov, zaradi katerih bi bilo morda treba prilagoditi odmerek.

Pediatrična populacija

Preobremenitev z železom zaradi transfuzij:

Priporočila za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 17 let, ki imajo preobremenitev z železom zaradi transfuzije, so enaka kot za odrasle bolnike (glejte poglavje 4.2). Za oceno bolnikovega odziva na zdravljenje in za zmanjšanje tveganja za prekomerno kelacijo je priporočeno vrednost feritina v serumu spremljati vsak mesec (glejte poglavje 4.4). Pri izračunu odmerka je treba upoštevati razvojne spremembe telesne mase pri pediatričnih bolnikih.

Pri otrocih s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij, starih med 2 in 5 let, je izpostavljenost zdravlilu manjša kot pri odraslih (glejte poglavje 5.2). Zato so pri tej starostni skupini lahko potrebni večji odmerki kot pri odraslih. Vendar pa naj bo začetni odmerek enak kot pri odraslih, sledi pa naj mu individualna titracija.

Sindromi talasemije, neodvisni od transfuzij:

Pri pediatričnih bolnikih s sindromi talasemije, neodvisnimi od transfuzij, odmerek ne sme preseči 7 mg/kg/dan . Pri teh bolnikih je zato nujno natančnejše spremljanje koncentracije železa v jetrih in feritina v serumu, da ne pride do prekomerne kelacije (glejte poglavje 4.4). Poleg merjenja feritina v serumu enkrat mesečno je treba koncentracijo železa v jetrih meriti vsake tri mesece, kadar je koncentracija feritina v serumu $\leq 800 \mu\text{g/l}$.

Otroci od rojstva do starosti 23 mesecev:

Varnost in učinkovitost zdravila Deferasiroks Mylan pri otrocih od rojstva do starosti 23 mesecev nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic uporaba zdravila Deferasiroks Mylan ni bila raziskana in je kontraindicirana pri bolnikih z oceno očistka kreatinina $< 60 \text{ ml/min}$ (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Uporaba zdravila Deferasiroks Mylan ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C). Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B) je treba odmerek znatno zmanjšati in nato postopno zvečevati do meje 50 % priporočenega terapevtskega odmerka pri bolnikih z normalno jetrno funkcijo (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri uporabi zdravila Deferasiroks Mylan pri takih bolnikih je zato potrebna previdnost. Pri vseh bolnikih je treba jetrno funkcijo izmeriti pred zdravljenjem, nato pa jo spremljati vsaka 2 tedna v prvem mesecu zdravljenja in nato vsak mesec (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Filmsko obložene tablete je treba pogoltniti cele z nekaj vode. Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, je mogoče filmsko obložene tablete zdrobiti in celoten odmerek primešati mehki hrani, na primer jogurtu ali jabolčni kaši. Bolnik naj odmerek zaužije takoj in v celoti. Tako pripravljenega odmerka se ne sme shranjevati za kasnejšo uporabo.

Filmsko obložene tablete je treba vzeti enkrat na dan, po možnosti vsak dan ob istem času. Bolnik jih lahko zaužije na prazen želodec ali z lahkim obrokom (glejte poglavji 4.5 in 5.2)

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Kombinacija zdravljenja z drugimi kelatorji železa, saj varnost takih kombinacij ni bila ugotovljena (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z oceno očistka kreatinina <60 ml/min.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Delovanje ledvic

Deferasiroks so proučevali samo pri bolnikih z izhodiščno koncentracijo kreatinina v serumu znotraj starosti ustreznih normalnih vrednosti.

V kliničnih študijah je pri približno 36 % bolnikov prišlo do zvečanja koncentracije kreatinina v serumu za >33 % v dveh ali več zaporednih primerih nekajkrat preko zgornje meje normalnih vrednosti. Ta zvečanja so bila odvisna od odmerka. Približno pri dveh tretjinah bolnikov z zvečanjem koncentracije kreatinina v serumu se je ta vrnila pod raven 33 % zvečanja brez prilagajanja odmerka. Pri preostali tretjini bolnikov se zvečanje koncentracije kreatinina v serumu ni vedno odzvalo na zmanjševanje odmerka ali prekinitev zdravljenja. V nekaterih primerih so po zmanjšanju odmerka opazali samo stabilizacijo vrednosti kreatinina v serumu. Na podlagi uporabe deferasiroksa v obdobju trženja so poročali o primerih akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih v obdobju trženja se je slabšanje ledvične funkcije končalo z ledvično odpovedjo, zaradi katere je bilo potrebno začasno ali trajno dializno zdravljenje.

Vzroki zvečevanja koncentracije kreatinina v serumu še niso pojasnjeni. Zato je treba posebej pozorno spremljati koncentracijo kreatinina v serumu pri tistih bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki zmanjšujejo delovanje ledvic, in pri tistih, ki prejemajo velike odmerke deferasiroksa in/ali transfuzije z majhno intenzivnostjo (<7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov ali <2 enoti/mesec pri odraslem). Čeprav v kliničnih študijah deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet po postopnem zmanjševanju odmerkov nad 30 mg/kg niso opazili povečanega obsega ledvičnih neželenih učinkov, pri uporabi zdravila v obliki filmsko obloženih tablet v odmerkih nad 21 mg/kg ni mogoče izključiti povečanega tveganja za ledvične neželene učinke.

Pred uvedbo zdravljenja je priporočljivo dvakrat oceniti koncentracijo kreatinina v serumu. **Koncentracijo kreatinina v serumu, očistek kreatinina** (ocenjen po Cockcroft-Gaultovi ali MDRD formuli pri odraslih in po Schwartzovi formuli pri otrocih) in/ali vrednost cistatina C v serumu **je treba najprej določiti pred začetkom zdravljenja, v prvem mesecu po uvedbi ali spremembi zdravljenja z deferasiroksom (kar vključuje tudi prehod z uporabe ene formulacije zdravila na uporabo druge) jo je treba spremljati tedensko, kasneje pa enkrat mesečno.** Tveganje za zaplete je večje pri bolnikih z že obstoječimi boleznimi ledvic in pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki zmanjšujejo delovanje ledvic. Pri bolnikih, pri katerih pride do diareje ali bruhanja, je treba poskrbeti za zadostno hidracijo.

V obdobju trženja zdravila so poročali o pojavu metabolne acidoze, ki se je pojavila med zdravljenjem z deferasiroksom. Večina teh bolnikov je imela okvaro ledvic, renalno tubulopatijo (Fanconijev sindrom), diarejo ali stanja, pri katerih je nastanek kislinsko-baznega neravnovesja znan zaplet. Pri navedenih skupinah bolnikov je potreben nadzor kislinsko-baznega ravnovesja v skladu s kliničnimi indikacijami. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi metabolna acidoza je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z deferasiroksom.

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks, zlasti pri otrocih, poročali o primerih hudih oblik renalne tubulopatije (kot je Fanconijev sindrom) in ledvične odpovedi v povezavi z motnjami zavesti v okviru hiperamoniemične encefalopatije. Pri bolnikih, pri katerih v času zdravljenja z zdravilom Deferasiroks Mylan pride do nepojasnjenih sprememb duševnega stanja, je priporočljivo upoštevati možnost, da gre za hiperamoniemično encefalopatijo, in jim meriti koncentracijo amonijaka.

Preglednica 4 Prilagajanje odmerkov in prekinitve zdravljenja pri spremljanju delovanja ledvic

	kreatinin v serumu		očistek kreatinina
pred začetkom zdravljenja	dvakrat (2x)	in	enkrat (1x)
kontraindicirano			<60 ml/min
spremljanje			
- prvi mesec po začetku zdravljenja ali spremembi odmerka (tudi po prehodu z ene formulacije na drugo)	enkrat na teden	in	enkrat na teden
- kasneje	enkrat na mesec	in	enkrat na mesec
zmanjšanje dnevnega odmerka za 7 mg/kg/dan (v obliki filmsko obloženih tablet), če je znižanje navedenih parametrov ledvične funkcije prisotno pri dveh zaporednih obiskih in ga ni mogoče pripisati drugim vzrokom			
odrasli bolniki	>33 % nad povprečjem vrednosti pred zdravljenjem	in	znižanje pod spodnjo mejo normale (<90ml/min)
pediatrični bolniki	nad starostno ustrezno zgornjo mejo normale	in/ali	znižanje pod spodnjo mejo normale (<90 ml/min)
prekinitve zdravljenja po zmanjšanju odmerka, če:			
odrasli in pediatrični bolniki	vrednost vztraja >33 % nad povprečjem vrednosti pred zdravljenjem	in/ali	znižanje pod spodnjo mejo normale (<90 ml/min)

Glede na klinično stanje posameznika se lahko zdravljenje ponovno uvede.

O zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja velja razmisliti tudi v primeru patoloških vrednosti označevalcev tubulne funkcije ledvic in/ali če je to klinično indicirano:

- pri proteinuriji (preiskavo je treba izvesti pred začetkom zdravljenja, nato pa enkrat na mesec),
- v primeru glikozurije pri tistih, ki nimajo sladkorne bolezni, in v primeru majhnih koncentracij kalija, fosfatov, magnezija ali uratov v serumu, fosfaturije in aminoacidurije (s spremljanjem po potrebi).

O renalni tubulopatiji so poročali večinoma pri otrocih in mladostnikih, ki so imeli beta talasemijo in so prejeli zdravilo Deferasiroks Mylan.

Bolnike je treba napotiti k nefrologu in pretehtati možnost nadaljnjih specialističnih preiskav (kot je ledvična biopsija), če kljub zmanjšanju odmerka in prekinitvi zdravljenja pride do naslednjega:

- koncentracija kreatinina v serumu ostane pomembno zvečana in
- vztraja tudi patološka vrednost katerega od drugih označevalcev tubulne funkcije ledvic (npr. proteinurija, Fanconijev sindrom).

Delovanje jeter

Pri bolnikih, zdravljenih z deferasiroksom, so opazili zvišanje vrednosti testov jetrne funkcije. V obdobju trženja so poročali o primerih odpovedi jeter, od katerih se jih je nekaj končalo s smrtjo. Pri bolnikih, ki prejemajo deferasiroks, zlasti pri otrocih, lahko pride do hudih oblik odpovedi jeter v povezavi z motnjami zavesti v okviru hiperamoniemične encefalopatije. Pri bolnikih, pri katerih v času zdravljenja z zdravilom Deferasiroks Mylan pride do nepojasnjenih sprememb duševnega stanja, je priporočeno upoštevati možnost, da gre za hiperamoniemično encefalopatijo, in jim meriti koncentracijo amonijaka. Pri bolnikih s težavami, ki povzročajo izgubo tekočine, (kot sta diareja in bruhanje), zlasti pri otrocih z akutno boleznijo, je treba poskrbeti za zadostno hidracijo. V večini poročil o odpovedi jeter je šlo za bolnike s pomembnimi sočasnimi boleznimi, ki so vključevale katero od že obstoječih kroničnih bolezni jeter (med drugim cirozo in hepatitis C) in večorgansko odpoved. Pri tem ni mogoče izključiti možnosti, da bi imel deferasiroks lahko vlogo dejavnika, ki dodatno prispeva k takemu stanju ali ga še poslabša (glejte poglavje 4.8).

Transaminaze v serumu, bilirubin in alkalno fosfatazo je priporočljivo pregledovati pred začetkom zdravljenja, nato pa vsaka 2 tedna v prvem mesecu, kasneje pa enkrat mesečno. V primeru persistentnega in progresivnega zvečanja koncentracij transaminaz v serumu, ki ga ni mogoče pripisati drugim vzrokom, je treba zdravljenje z zdravilom Deferasiroks Mylan prekiniti. Po razjasnitvi vzroka za nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije ali po vrnitvi na normalne vrednosti je mogoče pretehtati previdno ponovno uvedbo zdravljenja z manjšim odmerkom in kasnejšim postopnim zvečevanjem odmerka.

Uporaba zdravila Deferasiroks Mylan ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) (glejte poglavje 5.2).

Preglednica 5 Povzetek varnostnih priporočil za spremljanje bolnika

Preiskava	Pogostnost
kreatinin v serumu	dvakrat pred začetkom zdravljenja; prvi mesec zdravljenja ali po spremembi odmerka (tudi po prehodu z ene formulacije na drugo) enkrat na teden, nato enkrat na mesec
očistek kreatinina in/ali cistatin C v serumu	pred začetkom zdravljenja; prvi mesec zdravljenja ali po spremembi odmerka (tudi po prehodu z ene formulacije na drugo) enkrat na teden; nato enkrat na mesec
proteinurija	pred začetkom zdravljenja; nato enkrat na mesec
drugi kazalci ledvične tubulne funkcije (kot so glukozurija pri bolnikih, ki nimajo sladkorne bolezni, nizke vrednosti kalija, fosfatov, magnezija ali uratov v serumu, fosfaturija, aminoacidurija)	po potrebi
aminotransferaze v serumu, bilirubin, alkalna fosfataza	pred začetkom zdravljenja; prvi mesec zdravljenja vsaka 2 tedna; nato enkrat na mesec
pregled sluha in vida	pred zdravljenjem, nato enkrat na leto
telesna masa, telesna višina in spolni razvoj	pred začetkom zdravljenja, enkrat na leto pri pediatričnih bolnikih

Pri bolnikih s kratko pričakovano življenjsko dobo (kot je na primer pri mielodisplastičnih sindromih z visokim tveganjem) je lahko korist, ki jo prinaša zdravilo Deferasiroks Mylan, omejena in ne dosega

vedno ravni tveganja, zlasti kadar bi se zaradi drugih sočasno prisotnih bolezni lahko povečalo tveganje za neželene dogodke. Iz tega razloga pri navedenih bolnikih zdravljenje z zdravilom Deferasiroks Mylan ni priporočljivo.

Pri starejših bolnikih je potrebna previdnost zaradi pogostejših neželenih učinkov (zlasti zaradi diareje).

Podatki pri otrocih s talasemijo, neodvisno od transfuzij, so zelo omejeni (glejte poglavje 5.1). Posledično je treba zdravljenje z zdravilom Deferasiroks Mylan skrbno spremljati z namenom odkrivanja neželenih učinkov in spremljati obremenitev z železom pri pediatrični populaciji. Poleg tega se mora zdravnik pred začetkom zdravljenja otrok s težko preobremenitvijo z železom z zdravilom Deferasiroks Mylan zavedati, da posledice pri dolgotrajnem zdravljenju teh bolnikov trenutno niso znane.

Gastrointestinalne bolezni

Pri bolnikih, ki so jemali deferasiroks, vključno z otroci in mladostniki, so poročali o ulceracijah in krvavitvah v zgornjem delu gastrointestinalnega trakta. Pri nekaterih bolnikih so opažali številne ulkuse (glejte poglavje 4.8). Poročali so o ulkusih, pri katerih se je kot zaplet pojavila perforacija prebavil. Obstajajo tudi poročila o gastrointestinalnih krvavitvah, ki so se končale s smrtjo, zlasti pri starejših bolnikih s hematološko maligno boleznijo in/ali z zmanjšano koncentracijo trombocitov. Zdravniki in bolniki morajo biti med zdravljenjem z zdravilom Deferasiroks Mylan pozorni na znake in simptome ulceracij in krvavitev gastrointestinalnega trakta. V primeru gastrointestinalne ulceracije ali krvavitve je treba zdravljenje z zdravilom Deferasiroks Mylan prekiniti in nemudoma začeti z dodatnimi pregledi in zdravljenjem. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Deferasiroks Mylan v kombinaciji z učinkovinami, za katere je znano, da lahko povzročajo ulkuse, kot so nesteroidna protivnetna zdravila, kortikosteroidi ali peroralni difosfonati, pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulate, in pri bolnikih s koncentracijo trombocitov, ki je nižja od $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (glejte poglavje 4.5).

Kožne bolezni

Med zdravljenjem z zdravilom Deferasiroks Mylan se lahko pojavijo kožni izpuščaji. Izpuščaji večinoma spontano izzvenijo. Če je treba zdravljenje prekiniti, je po izginotju izpuščaja mogoče ponovno uvesti zdravljenje z manjšim odmerkom in kasnejšim postopnim zvečevanjem odmerka. V hujših primerih je mogoče ponovno uvesti zdravljenje v kombinaciji s kratkotrajno uporabo peroralnih steroidov. Poročali so hudih kožnih neželenih reakcijah (SCAR - severe cutaneous adverse reactions), med drugim o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), toksični epidermalni nekrolizi (TEN) in reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), ki so lahko življenjsko nevarne oziroma smrtne. V primeru suma na katerokoli hudo kožno reakcijo je treba zdravilo Deferasiroks Mylan bolniku takoj ukiniti, ponovno pa se mu ga ne sme več predpisati. Ob predpisovanju zdravila je treba bolnike opozoriti na znake in simptome hudih kožnih reakcij in jih skrbno spremljati.

Preobčutljivostne reakcije

Poročali so o primerih resnih preobčutljivostnih reakcij (kot sta anafilaksija in angioedem) pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks. V večini primerov je reakcija nastopila v prvem mesecu zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Če se takšne reakcije pojavijo, je treba zdravljenje z zdravilom Deferasiroks Mylan prekiniti in uvesti ustrezno strokovno pomoč. Pri bolnikih, pri katerih se je pojavila preobčutljivostna reakcija, se deferasiroksa ne sme ponovno uvesti zaradi tveganja za nastanek anafilaktičnega šoka (glejte poglavje 4.3).

Vid in sluh

Poročali so o motnjah sluha (slabši sluh) in vida (motnjava leče) (glejte poglavje 4.8). Testiranje sluha in vida (vključno s fundoskopijo) je priporočljivo pred začetkom zdravljenja in nato v rednih intervalih

(vsakih 12 mesecev). Ob odkritju motenj med zdravljenjem je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

Bolezni krvi

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks, poročali o levkopeniji, trombocitopeniji ali pancitopeniji (oziroma o poslabšanju navedenih citopenij) in o poslabšanju anemije. Pri večini teh bolnikov so bile že prej prisotne hematološke bolezni, ki so pogosto povezane z depresijo kostnega mozga, vendar ni mogoče izključiti možnosti, da zdravilo Deferasiroks Mylan prispeva k nastopu citopenije ali jo še poslabša. Pri bolnikih, pri katerih pride do nepojasnjene citopenije, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Drugo

Priporočeno je mesečno spremljanje vrednosti feritina v serumu zaradi presoje bolnikovega odziva na zdravljenje in za preprečevanje prekomerne kelacije (glejte poglavje 4.2). Zmanjšanje odmerka oziroma natančnejše spremljanje ledvične in jetrne funkcije ter vrednosti feritina v serumu je priporočljivo v obdobjih zdravljenja z velikimi odmerki in takrat, ko so vrednosti feritina v serumu blizu okvira ciljnih vrednosti. Če vrednosti feritina v serumu večkrat padejo pod 500 µg/l (če gre za preobremenitev z železom zaradi transfuzij) oziroma pod 300 µg/l (pri sindromih talasemije, neodvisnih od transfuzij), je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Rezultate testov za kreatinin, feritin in transaminaze v serumu je treba beležiti in redno ocenjevati njihove trende.

V dveh kliničnih študijah rast in spolni razvoj pediatričnih bolnikov, zdravljenih z deferasiroksom do 5 let, nista bila motena (glejte poglavje 4.8). Vendar pa je pri pediatričnih bolnikih s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij kot splošni previdnostni ukrep treba izmeriti telesno maso in višino ter oceniti spolni razvoj pred začetkom zdravljenja in jih nato spremljati v rednih intervalih (vsakih 12 mesecev).

Motnje delovanja srca so znan zaplet pri hudi preobremenitvi z železom. Pri bolnikih s hudo preobremenitvijo z železom je treba med dolgotrajnim zdravljenjem z zdravilom Deferasiroks Mylan spremljati delovanje srca.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Varnost uporabe deferasiroksa v kombinaciji z drugimi kelatorji železa ni bila ugotovljena. Zato se ga ne sme uporabljati v kombinaciji z drugimi kelatorji železa (glejte poglavje 4.3).

Medsebojno delovanje s hrano

Pri jemanju deferasiroksa v obliki filmsko obloženih tablet skupaj z obrokom z visoko vsebnostjo maščob se je njegova C_{max} zvišala (za 29 %). Filmsko obložene tablete zdravila Deferasiroks Mylan je mogoče jemati bodisi na prazen želodec ali z lahkim obrokom, najbolje vsak dan ob istem času (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zdravila, ki lahko zmanjšajo sistemsko izpostavljenost zdravilu Deferasiroks Mylan

Presnova deferasiroksa je odvisna od encimov UGT. V študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba deferasiroksa (v enkratnem odmerku 30 mg/kg v obliki disperzibilnih tablet) in močnega induktorja UGT rifampicina (v ponavljajočih odmerkih po 600 mg/dan) povzročila zmanjšano izpostavljenost deferasiroksu za 44 % (90% IZ: 37 % - 51 %). Zato lahko sočasna uporaba zdravila Deferasiroks Mylan z močnimi induktorji UGT (kot so rifampicin, karbamazepin, fenitoin,

fenobarbital, ritonavir) zmanjša učinkovitost zdravila Deferasiroks Mylan. V obdobju jemanja te kombinacije zdravil in še po njem je treba spremljati bolnikove vrednosti feritina v serumu in po potrebi prilagajati odmere zdravila Deferasiroks Mylan.

V mehanistični študiji za določanje stopnje enterohepatičnega kroženja je holestiramin pomembno zmanjšal izpostavljenost deferasiroksu (glejte poglavje 5.2).

Medsebojno delovanje z midazolamom in drugimi zdravili, katerih presnova poteka s CYP3A4

V študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasen vnos deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet in midazolama (predstavnik substratov CYP3A4) povzročil zmanjšano izpostavljenost midazolamu za 17 % (90% IZ: 8 %-26 %). V klinični praksi je ta učinek lahko bolj izrazit. Zato je zaradi možnosti zmanjšane delovanja zdravil potrebna previdnost pri kombiniranju deferasiroksa s snovmi, ki se presnavljajo s CYP3A4 (na primer ciklosporin, simvastatin, hormonski kontraceptivi, bepridil, ergotamin).

Medsebojno delovanje z repaglinidom in drugimi zdravili, katerih presnova poteka s CYP2C8

V študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba deferasiroksa kot zmernega zaviralca CYP2C8 (v odmerku 30 mg/kg dnevno v obliki disperzibilnih tablet) in repaglinida, substrata CYP2C8, danega v enkratnem odmerku 0,5 mg, povečala AUC repaglinida za približno 2,3-krat (90% IZ: [2,03-2,63]) in zvečala njegovo C_{max} za približno 1,6-krat (90% IZ [1,42-1,84]). Ker medsebojnega delovanja pri odmerkih repaglinida večjimi od 0,5 mg niso ugotovili, se je treba sočasni uporabi deferasiroksa in repaglinida izogibati. Če je uporaba kombinacije teh dveh zdravil nujna, je treba bolnika skrbno klinično spremljati in mu meriti koncentracijo glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4). Interakcij med deferasiroksom in drugimi substrati CYP2C8, kot je paklitaksel, ni mogoče izključiti.

Medsebojno delovanje s teofilinom in drugimi zdravili, katerih presnova poteka s CYP1A2

V študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba deferasiroksa kot zaviralca CYP1A2 (v ponavljajočih odmerkih po 30 mg/kg/dan v obliki disperzibilnih tablet) in substrata CYP1A2 teofilina (v enkratnem odmerku 120 mg) povečala AUC teofilina za 84 % (90-odstotni IZ: 73 % do 95 %). Uporaba enkratnega odmerka ni vplivala na največjo koncentracijo C_{max} , pri kroničnem odmerjanju pa je mogoče pričakovati zvečevanje največje koncentracije C_{max} teofilina. Iz tega razloga sočasna uporaba deferasiroksa in teofilina ni priporočena. Če se deferasiroks in teofilin uporabljata sočasno, je treba razmisliti o spremljanju koncentracije teofilina in zmanjšanju odmerka teofilina. Interakcije med deferasiroksom in drugimi substrati CYP1A2 ni mogoče izključiti. Za učinkovine, ki se pretežno presnavljajo s CYP1A2 in imajo ozek terapevtski indeks, (na primer klopazapin in tizanidin) veljajo enaka priporočila kot za teofilin.

Drugi podatki

Sočasna uporaba deferasiroksa in antacidov, ki vsebujejo aluminij, ni bila uradno raziskana. Čeprav ima deferasiroks manjšo afiniteto do aluminija kot do železa, ni priporočljivo jemati tablet z deferasiroksom sočasno z antacidi, ki vsebujejo aluminij.

Sočasna uporaba deferasiroksa z učinkovinami, za katere je znano, da lahko povzročajo ulkuse, kot so nesteroidna protivnetna zdravila (vključno z velikimi odmerki acetilsalicilne kisline), s kortikosteroidi ali s peroralnimi difosfonati, lahko poveča tveganje za gastrointestinalno toksičnost (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba deferasiroksa z antikoagulanti lahko tudi poveča tveganje za gastrointestinalne krvavitve. V primerih uporabe deferasiroksa v kombinaciji z navedenimi učinkovinami je treba bolnike natančno klinično spremljati.

Sočasna uporaba deferasiroksa z busulfanom je povečala izpostavljenost busulfanu (AUC), vendar ostaja mehanizem te interakcije nejasen. Če je mogoče, je treba izvesti oceno farmakokinetičnih parametrov (AUC, očistka) testnega odmerka busulfana, da se omogoči prilagoditev odmerka.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za deferasiroks ni na voljo kliničnih podatkov nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravlilu. Študije na živalih so pokazale določen škodljiv vpliv na razmnoževanje ob odmerkih, ki so bili toksični za mater (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Iz varnostnih razlogov je priporočljivo, da se zdravila Deferasiroks Mylan med nosečnostjo ne uporablja, razen če je to nujno potrebno.

Zdravilo Deferasiroks Mylan lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.5). Priporočeno je, da ženske v rodni dobi v času uporabe zdravila Deferasiroks Mylan uporabljajo dodatne ali druge nehormonske metode kontracepcije.

Dojenje

V študijah na živalih se je pokazalo, da se deferasiroks hitro in v veliki meri izloča v živalsko mleko. Učinka na mladiče niso opazili. Ni znano, ali se deferasiroks izloča v materino mleko. Dojenje v času jemanja zdravila Deferasiroks Mylan ni priporočljivo.

Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost pri človeku ni na voljo. Na živalih niso ugotovili nobenih neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Deferasiroks Mylan ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki, pri katerih pride do redkega neželenega učinka omotice, morajo biti pri vožnji in upravljanju s stroji previdni (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši učinki, zabeleženi med kroničnim zdravljenjem v izvedenih kliničnih študijah z disperzibilnimi tabletami z deferasiroksom pri odraslih in pediatričnih bolnikih, vključujejo gastrointestinalne motnje (predvsem navzea, bruhanje, diareja ali bolečine v trebuhu) in kožni izpuščaj. O diareji poročajo pogostejše pri pediatričnih bolnikih starih od 2 do 5 let in pri starejših. Ti učinki so odvisni od odmerka, večinoma so blagi do zmerni, v glavnem prehodnega značaja in večinoma izzvenijo tudi ob nadaljevanju zdravljenja.

V kliničnih študijah je pri približno 36 % bolnikov prišlo do od odmerka odvisnega zvečanja koncentracije kreatinina v serumu, čeprav je ta večinoma ostala v mejah normalnih vrednosti. V prvem letu zdravljenja so tako pri pediatričnih kot pri odraslih bolnikih z beta talasemijo in s preobremenitvijo z železom opazili znižanje povprečne vrednosti očistka kreatinina, vendar se po podatkih te vrednosti v nadaljnjih letih zdravljenja ne znižujejo več. Poročali so o zvišanju vrednosti jetrnih aminotransferaz. Za spremljanje varnosti je priporočeno pripraviti razpored spremljanja ledvičnih in jetrnih parametrov. Občasno pride do težav s sluhom (slabšanje sluha) in vidom (motnjave leče), zato so priporočeni vsakoletni pregledi (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi zdravila Deferasiroks Mylan so poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah (SCAR), med drugim o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), toksični epidermalni nekrolizi (TEN) in reakcijah na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).

Tabelaričen pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so spodaj razvrščeni po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 6: Neželeni učinki

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
neznana	pancitopenija ¹ , trombocitopenija ¹ , poslabšanje anemije ¹ ,
pogostnost:	nevtropenija ¹
Bolezni imunskega sistema	
neznana	preobčutljivostne reakcije (med drugim anafilaktične reakcije in
pogostnost:	angioedem) ¹
Presnovne in prehranske motnje	
neznana	metabolična acidoza ¹
pogostnost:	
Psihiatrične motnje	
občasni:	tesnoba, motnje spanja
Bolezni živčevja	
pogosti:	glavobol
občasni:	omotica
Očesne bolezni	
občasni:	katarakta, makulopatija
redki:	optični nevritis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni:	gluhost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni:	laringealna bolečina
Bolezni prebavil	
pogosti:	diareja, zaprtost, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, napenjanje v trebuhu, dispepsija
občasni:	gastrointestinalne krvavitve, želodčni ulkus (vključno s številnimi ulkusi), ulkus dvanajstnika, gastritis
redki:	ezofagitis
neznana	gastrointestinalna perforacija ¹ , akutni pankreatitis ¹
pogostnost:	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogosti:	zvišane vrednosti transaminaz
občasni:	hepatitis, holecistitisa
neznana	odpoved jeter ^{1,2}
pogostnost:	
Bolezni kože in podkožja	
pogosti:	izpuščaj, srbenje
občasni:	motnje pigmentacije
redki:	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
neznana	Stevens-Johnsonov sindrom ¹ , preobčutljivostni vaskulitis ¹ ,
pogostnost:	urtikarija ¹ , multiformni eritem ¹ , alopecija ¹ , toksična epidermalna nekroliza (TEN) ¹

Bolezni sečil

zelo pogosti:	zvečana koncentracija kreatinina v krvi
pogosti:	proteinurija
občasni:	bolezen ledvičnih tubulov ² (pridobljeni Fanconijev sindrom), glikozurija
neznana	akutna ledvična odpoved ^{1,2} , tubulointersticijski nefritis ¹ ,
pogostnost:	nefrolitiza ¹ , renalna tubularna nekroza ¹

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

občasni:	zvišana telesna temperatura, edem utrujenost
----------	--

¹ neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja. Izhajajo iz spontanich poročil, pri katerih ni vedno mogoče zanesljivo določiti pogostnosti ali vzročne povezave z izpostavljenostjo zdravilu.

² Poročali so o hudih oblikah v povezavi z motnjami zavesti v okviru hiperamoniemične encefalopatije.

Opis izbranih neželenih učinkov

O žolčnih kamnih in z njimi povezanimi boleznimi žolčnika in žolčevodov so poročali pri približno 2 % bolnikov. Pri 2 % bolnikov so opisovali neželene učinke zdravila v obliki zvišanja vrednosti jetrnih transaminaz. Zvišanja vrednosti transaminaz, ki so bila večja od 10-kratne zgornje meje normalne vrednosti in so kazala na hepatitis, so bila občasna (0,3 %). V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so se zdravili z deferasiroksom, poročali o odpovedi jeter, ki se je včasih končala s smrtjo (glejte poglavje 4.4). V obdobju trženja zdravila so poročali o pojavu metabolne acidoze. Večina teh bolnikov je imela okvaro ledvic, renalno tubulopatijo (Fanconijev sindrom), diarejo ali stanja, pri katerih je nastanek kislinosko-baznega neravnovesja znan zaplet (glejte poglavje 4.4). Opažali so tudi primere resnega akutnega pankreatitisa brez dokumentiranih predhodnih boleznih žolčevodov. Kot pri drugih vrstah zdravljenja s kelatorji železa, so tudi pri bolnikih, zdravljenih z deferasiroksom, občasno opazili izgubo sluha za visoke frekvence in motnjo leče (zgodnje katarakte) (glejte poglavje 4.4).

Očistek kreatinina pri preobremenitvi z železom zaradi transfuzij krvi

V retrospektivni metaanalizi podatkov 2.102 odraslih in pediatričnih bolnikov z beta talasemijo in s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij krvi, ki so jih zdravili z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet v okviru dveh randomiziranih kliničnih študij in štirih odprtih študij s trajanjem zdravljenja do pet let, so v prvem letu zdravljenja pri odraslih bolnikih opazili znižanje povprečne vrednosti očistka kreatinina za 13,2 % (95 % IZ: -14,4 % do -12,1 %; n=935), pri pediatričnih bolnikih pa za 9,9 % (95 % IZ: -11,1 % do -8,6 %; n=1.142). Pri 250 bolnikih, ki so jih spremljali do pet let, v naslednjih letih niso opazili nadaljnjega zniževanja povprečne vrednosti očistka kreatinina.

Klinične študije pri bolnikih s sindromi talasemije, neodvisnimi od transfuzij

V enoletni študiji pri bolnikih, ki imajo preobremenitev z železom in katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij (prejemali so disperzibilne tablete v odmerku 10 mg/kg/dan), so bili najbolj pogosti s študijskim zdravilom povezani neželeni učinki naslednji: diareja (9,1 %), izpuščaj (9,1 %) in navzea (7,3 %). O nenormalni koncentraciji kreatinina v serumu so poročali pri 5,5 % bolnikov, o nenormalni vrednosti očistka kreatinina pa pri 1,8 % bolnikov. O zvišanih vrednostih jetrnih aminotransferaz, ki so presegale 2-kratnik izhodiščne vrednosti in 5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, so poročali pri 1,8 % bolnikov.

Pediatrična populacija

V dveh kliničnih študijah rast in spolni razvoj pediatričnih bolnikov, zdravljenih z deferasiroksom do 5 let, nista bila prizadeta (glejte poglavje 4.4).

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 5 let, so pogosteje poročali o diareji kot pri starejših bolnikih.

O renalni tubulopatiji so poročali večinoma pri otrocih in mladostnikih, ki so deferasiroks prejeli zaradi beta talasemije. Po poročilih iz obdobja trženja zdravila je do primerov metabolne acidoze v velikem deležu prišlo pri otrocih v sklopu Fanconijevega sindroma.

Poročali so o akutnem pankreatitisu, zlasti pri otrocih in mladostnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zgodnji znaki akutnega prevelikega odmerjanja so učinki na prebavila, kot so bolečine v trebuhu, diareja, navzea in bruhanje. Poročali so o motenem delovanju jeter in ledvic, vključno s primeri zvišanih vrednosti jetrnih encimov in kreatinina, ki so se normalizirale po prekinitvi zdravljenja. Pomotoma apliciran enkratni odmerek 90 mg/kg je povzročil Fanconijev sindrom, ki pa je po zdravljenju izzvenel.

Za deferasiroks ni specifičnega antidota. Za zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja so lahko indicirani standardni ukrepi, pa tudi simptomatsko zdravljenje, če je medicinsko upravičeno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kelirajoča sredstva za zdravljenje akutnih zastrupitev z železom, oznaka ATC: V03AC03

Mehanizem delovanja

Deferasiroks je peroralno aktiven kelator, ki je visoko selektiven za trovalentno železo (III). Je trovalenten ligand, ki veže železo z visoko afiniteto v razmerju 2:1. Deferasiroks pospešuje izločanje železa iz organizma, prvenstveno z blatom. Deferasiroks ima nizko afiniteto do cinka in bakra in ne povzroča trajno majhnih serumskih koncentracij teh kovin.

Farmakodinamični učinki

V presnovni študiji ravnovesja železa je pri odraslih bolnikih s talasemijo in preobremenitvijo z železom deferasiroks v dnevnem odmerku 10, 20 in 40 mg/kg (v obliki disperzibilnih tablet) povzročil povprečno neto ekskrecijo 0,119; 0,329 oziroma 0,445 mg Fe/kg telesne mase/dan.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije za vrednotenje učinkovitosti so bile izvedene z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet. V primerjavi z uporabo deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet je odmerek deferasiroksa pri uporabi v obliki filmsko obloženih tablet za 30 % nižji od odmerka deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet in zaokrožen na najbližjo jakost cele tablete (glejte poglavje 5.2).

Deferasiroks so raziskovali pri 411 odraslih (starih 16 let ali več) in 292 pediatričnih bolnikih (starih od 2 do 16 let) s kronično preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij krvi. Od pediatričnih bolnikov jih je bilo 52 starih od 2 do 5 let. Osnovne bolezni, zaradi katerih so bile potrebne transfuzije, so vključevale beta talasemijo, srpastocelično anemijo in druge prirojene in pridobljene anemije

(mielodisplastični sindrom, Diamond-Blackfan sindrom, aplastična anemija in druge zelo redke anemije).

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih z beta talasemijo in s pogostimi transfuzijami je vsakodnevno zdravljenje z deferasirom v obliki disperzibilnih tablet z odmerki 20 in 30 mg/kg v obdobju enega leta povzročilo zmanjšanje kazalcev celotnega železa v organizmu: koncentracija železa v jetrih se je zmanjšala v povprečju za približno 0,4 oziroma 8,9 mg Fe/g jeter (suhe teže biopsičnega materiala (suhe teže)), vrednost feritina v serumu pa se je v povprečju znižala za približno 36 oziroma 926 µg/l. Pri enakih odmerkih je bilo razmerje med izločanjem in privzemom železa 1,02 (kar kaže na neto ravnovesje železa) oziroma 1,67 (kar kaže na neto odstranjevanje železa). Deferasirom je povzročil podobne odzive tudi pri bolnikih z drugimi anemijami in s preobremenitvijo z železom. Dnevni odmerek 10 mg/kg (v obliki disperzibilnih tablet) v obdobju enega leta je lahko vzdrževal koncentraciji železa v jetrih in feritina v serumu ter vzpostavil neto ravnovesje železa pri bolnikih, ki so poredko prejemali transfuzije ali so prejeli izmenjalne transfuzije. Vrednost feritina v serumu, ki so jo spremljali mesečno, je odražala spremembe v koncentraciji železa v jetrih, kar nakazuje, da se lahko trende vrednosti feritina v serumu uporabi za spremljanje odziva na zdravljenje. Omejeni klinični podatki (29 bolnikov z normalnim delovanjem srca ob izhodišču), pridobljeni z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI), kažejo, da zdravljenje z deferasirom v odmerku 10-30 mg/kg/dan (v obliki disperzibilnih tablet) v obdobju 1 leta lahko zniža tudi koncentracije železa v srcu (v povprečju se je MRI T2* podaljšal z 18,3 na 23,0 milisekunde).

Osnovna analiza podatkov ključne primerjalne študije s 586 bolniki z beta talasemijo in s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij ni dokazala neinferiornosti deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet v primerjavi z deferoksaminom v analizi celotne populacije bolnikov. Naknadna analiza te študije pa je pokazala, da so bili kriteriji za neinferiornost doseženi pri podskupini bolnikov, pri katerih je bila koncentracija železa v jetrih ≥ 7 mg Fe/g suhe teže, zdravljeni pa so bili bodisi z deferasirom v obliki disperzibilnih tablet (20 in 30 mg/kg) ali deferoksaminom (35 do ≥ 50 mg/kg). Pri bolnikih s koncentracijo železa v jetrih < 7 mg Fe/g suhe teže, zdravljenih bodisi z deferasirom v obliki disperzibilnih tablet (5 in 10 mg/kg) ali deferoksaminom (20 do 35 mg/kg) pa neinferiornost ni bila ugotovljena zaradi neuravnoteženega odmerjanja obeh kelatorjev. Do te neuravnoteženosti je prišlo zato, ker so bolnikom, ki so že pred študijo jemali deferoksamin, dovolili obdržati enak odmerek v študiji, čeprav je bil večji kot ga je sicer določal protokol. V to ključno študijo je bilo vključenih 56 bolnikov mlajših od 6 let, od teh jih je 28 prejelo deferasirom v obliki disperzibilnih tablet.

Na osnovi predkliničnih in kliničnih študij je postalo razvidno, da je deferasirom v obliki disperzibilnih tablet lahko prav tako učinkovit kot deferoksamin, če se ga uporablja v razmerju odmerkov 2:1 (to je odmerek deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet, ki je številčno enak polovici odmerka deferoksamina). Za odmerjanje deferasiroksa v obliki filmsko obloženih tablet je mogoče uporabiti razmerje odmerkov 3:1 (to je odmerek deferasiroksa v obliki filmsko obloženih tablet, ki je številčno enak eni tretjini odmerka deferoksamina). Vendar pa tega priporočila za odmerjanje niso prospektivno ocenili v kliničnih študijah.

Poleg tega je pri bolnikih s koncentracijo železa v jetrih ≥ 7 mg Fe/g suhe teže in z različnimi redkimi vrstami anemije ali s srpastocelično anemijo deferasirom v obliki disperzibilnih tablet v odmerkih do 20 in 30 mg/kg povzročil primerljivo zmanjšanje koncentracije železa v jetrih in feritina v serumu v primerjavi z bolniki z beta talasemijo.

Pri 225 bolnikih z mielodisplastičnim sindromom (z majhnim/srednjim-1 tveganjem, *Low/Int-1 risk*) in preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij so izvedli s placebom kontrolirano randomizirano študijo. Rezultati te študije kažejo, da deferasirom pozitivno vpliva na preživetje brez dogodkov (*event-free survival*, EFS, sestavljen cilj opazovanja, ki ga določajo s srcem ali jetri povezani dogodki, ki niso smrtni) in na vrednosti feritina v serumu. Varnostni profil je bil podoben kot v prejšnjih študijah odraslih bolnikov z mielodisplastičnim sindromom.

V 5-letni opazovalni študiji, v kateri je deferasirom prejelo 267 otrok, ki so bili ob vključitvi stari od 2 do 6 let in so imeli transfuzijsko hemosiderozo, ni bilo klinično pomembnih razlik v profilih varnosti in prenašanja deferasiroksa med pediatričnimi bolniki v starosti od 2 do 6 let in celotno

populacijo odraslih ter starejših pediatričnih bolnikov. To vključuje tudi podobno pogostnost zvišanj vrednosti kreatinina v serumu za >33 % in preko zgornje meje normalnih vrednosti na dveh ali več zaporednih obiskih (3,1 %) in podobno pogostnost zvišanja vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) na več kot 5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (4,3 %). O enkratnem zvišanju vrednosti alanin aminotransferaze so poročali pri 20,0 %, o enkratnem zvišanju vrednosti aspartat aminotransferaze pa pri 8,3 % od 145 bolnikov, ki so v celoti zaključili študijo.

V študiji za oceno varnosti uporabe deferoksamina v obliki filmsko obloženih tablet in disperzibilnih tablet so 173 odraslih in pediatričnih bolnikov s talasemijo, odvisno od transfuzij, ali z mielodisplastičnim sindromom zdravili 24 tednov. Pri uporabi filmsko obloženih tablet in disperzibilnih tablet so opazili primerljiv varnostni profil.

Pri 224 pediatričnih bolnikih starih od 2 do manj kot 18 let, ki so imeli od transfuzije odvisno anemijo in preobremenitev z železom, so izvedli odprto 1:1 randomizirano študijo za oceno compliance (upoštevanja priporočenega odmerjanja), učinkovitosti in varnosti uporabe formulacije deferasiroksa v obliki zrn v primerjavi z uporabo zdravila v obliki disperzibilnih tablet. Večina bolnikov v študiji (142, 63,4 %) je imela hudo beta talasemijo, 108 (48,2 %) bolnikov se pred tem še ni zdravilo s kelacijo železa (mediana starost je bila 2 leti, 92,6 % bolnikov je bilo starih od 2 do <10 let), 116 (51,8 %) bolnikov se je že zdravilo s kelacijo železa (mediana starost 7,5 leta, 71,6 % bolnikov je bilo starih od 2 do <10 let), od tega jih je 68,1 % v preteklosti že prejelo deferasiroks. V primarni analizi bolnikov, ki se pred tem še niso zdravili s kelacijo železa, je bila po 24 tednih zdravljenja stopnja compliance 84,26 % v skupini bolnikov, ki je jemala deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet, in 86,84 % v skupini bolnikov, ki je jemala deferasiroks v obliki zrn, razlika pa ni bila statistično značilna. Prav tako ni bilo statistično značilne razlike med obema skupinama v srednji vrednosti spremembe feritina v serumu od izhodiščne vrednosti (-171,52 µg/l [95 % IZ: -517,40; 174,36] za disperzibilne tablete in 4,84 µg/l [95 % IZ: -333,58; 343,27] za zrnca, razlika v srednji vrednosti [zrnca] 176,36 µg/l [95 % IZ: -129,00; 481,72], dvostranska vrednost $p = 0,25$). Zaključeno je bilo, da niti pri compliance niti pri učinkovitosti ob različnih časih ocenjevanja (po 24 in 48 tednih) ni bilo razlik med skupinama z uporabo deferasiroksa v obliki zrn oziroma uporabo deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet. Varnostni profil pri uporabi zdravila v obliki zrn je bil na splošno primerljiv z uporabo zdravila v obliki disperzibilnih tablet.

Pri bolnikih s katerim od sindromov talasemije, neodvisnim od transfuzij, in preobremenitvijo z železom, so ocenjevali zdravljenje z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet v enoletni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji. Študija je primerjala učinkovitost dveh različnih shem zdravljenja z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet (začetni odmerki so bili 5 in 10 mg/kg/dan, v vsaki skupini pa je bilo 55 bolnikov) ter primerjalno s placebom (56 bolnikov). V študijo je bilo vključenih 145 odraslih in 21 pediatričnih bolnikov. Primarni parameter učinkovitosti je bila sprememba koncentracije železa v jetrih od izhodiščne vrednosti po 12 mesecih študije. Eden izmed sekundarnih parametrov učinkovitosti je bila sprememba vrednosti feritina v serumu med izhodiščno vrednostjo in zadnjo četrtino študije. Pri začetnem odmerku 10 mg/kg/dan je deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet povzročil znižanje vrednosti kazalcev celotnega železa v telesu. Koncentracija železa v jetrih se je v povprečju znižala za 3,80 mg Fe/g suhe teže pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet (z začetnim odmerkom 10 mg/kg/dan) in se zvečala za 0,38 mg Fe/g suhe teže pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($p < 0,001$). Koncentracija feritina se je v povprečju zmanjšala za 222,0 µg/l pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet (z začetnim odmerkom 10 mg/kg/dan) in se zvečala za 115 µg/l pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Deferasiroks v obliki filmsko obloženih tablet ima večjo biološko uporabnost v primerjavi z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet. Po prilagoditvi jakosti je formulacija filmsko obložene tablete (v jakosti 360 mg) enakovredna deferasiroksu v obliki disperzibilnih tablet (v jakosti 500 mg) glede povprečne površine pod krivuljo, ki prikazuje odvisnost plazemske koncentracije od časa (AUC) v pogojih na tešče. C_{max} je sicer višja za 30 % (90-odstotni interval zaupanja: 20,3 % - 40,0 %), vendar rezultati analize klinične izpostavljenosti/odziva ne kažejo klinično pomembnih učinkov tega zvišanja.

Absorpcija

Deferasiroks (v obliki disperzibilnih tablet) se po zaužitju absorbira do največje koncentracije v plazmi ($t_{\max}$) v medianem času približno 1,5 do 4 ure. Absolutna biološka uporabnost (AUC) deferasiroksa (v obliki disperzibilnih tablet) je okrog 70 % v primerjavi z intravenskim odmerkom. Absolutne biološke uporabnosti zdravila v obliki filmsko obloženih tablet niso določali. Biološka uporabnost deferasiroksa v obliki filmsko obloženih tablet je bila za 36 % večja kot pri disperzibilnih tabletah.

V študiji vpliva sočasnega uživanja hrane s filmsko obloženimi tabletami pri zdravih prostovoljcih, ki so zdravilo zaužili na tešče, z obrokom z nizko vsebnostjo maščob (vsebnost maščob <10 % kalorij) ali z obrokom z visoko vsebnostjo maščob (vsebnost maščob >50 % kalorij), se je pokazalo, da sta vrednosti AUC in $C_{\max}$ nekoliko nižji po zaužitju obroka z nizko vsebnostjo maščob (za 11 % oziroma 16 %). Po zaužitju obroka z visoko vsebnostjo maščob sta bili vrednosti AUC in $C_{\max}$ višji (za 18 % oziroma 29 %). Zvečanje $C_{\max}$ zaradi jemanja drugačne formulacije in zaradi vpliva obroka z visoko vsebnostjo maščob je lahko aditivno, zato je filmsko obložene tablete priporočljivo jemati bodisi na prazen želodec ali z lahkim obrokom.

Porazdelitev

Deferasiroks se v veliki meri (99 %) veže na proteine v plazmi, skoraj izključno na serumske albumine. Ima majhen volumen porazdelitve, približno 14 litrov pri odraslih.

Biotransformacija

Glavna metabolična pot deferasiroksa je glukuronidacija, ki ji sledi izločanje z žolčem. Z veliko verjetnostjo se glukuronidi v črevesu dekonjugirajo in nato ponovno absorbirajo (enterohepatično kroženje: v študiji pri zdravih prostovoljcih je uporaba holestiramina po enkratnem odmerku deferasiroksa povzročila 45-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti deferasiroksu (AUC).

Glukuronidacija deferasiroksa poteka predvsem z UGT1A1, manj pa z UGT1A3. Kaže, da poteka s CYP450 kataliziran (oksidativni) metabolizem deferasiroksa pri ljudeh le v majhnem obsegu (približno 8 %). *In vitro* niso opazili nobene inhibicije metabolizma deferasiroksa zaradi hidroksiuree.

Izločanje

Deferasiroks in njegovi presnovki se pretežno izločajo z blatom (84 % odmerka). Izločanje deferasiroksa in njegovih presnovkov skozi ledvice je le minimalno (8 % odmerka). Povprečen razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je bil med 8 in 16 urami. V izločanje deferasiroksa z žolčem sta vključena prenašalca MRP2 in MXR (BCRP).

Linearnost/nelinearnost

$C_{\max}$ in AUC_{0-24h} deferasiroksa naraščata približno linearno z odmerkom v pogojih dinamičnega ravnovesja. Po večkratnem odmerjanju se je izpostavljenost povečala za akumulacijski faktor 1,3 do 2,3.

Posebnosti pri bolnikih

Pediatrični bolniki

Celotna izpostavljenost deferasiroksu po enkratnem in po večkratnih odmerkih je bila pri mladostnikih (12 do ≤17 let) in otrocih (2 do <12 let) nižja kot pri odraslih bolnikih. Pri otrocih mlajših od 6 let, je bila izpostavljenost približno 50 % nižja kot pri odraslih. Kliničnih posledic zaradi tega ni pričakovati, ker se odmerjanje individualno prilagaja glede na odziv.

Spol

Ženske imajo zmerno nižji navidezni očistek (za 17,5 %) deferasiroksa v primerjavi z moškimi. Kliničnih posledic zaradi tega ni pričakovati, ker se odmerjanje individualno prilagaja glede na odziv.

Starejši bolniki

Farmakokinetika deferasiroksa pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) ni bila raziskana.

Okvara ledvic ali jeter

Farmakokinetika deferasiroksa pri bolnikih z okvaro ledvic ni bila raziskana. Vrednosti jetrnih transaminaz do 5-kratnika zgornje meje normalnega okvira niso vplivale na farmakokinetiko deferasiroksa.

V klinični študiji z enkratnimi odmerki deferasiroksa 20 mg/kg v obliki disperzibilnih tablet je bila pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh stopnje A) povprečna izpostavljenost za 16 % večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B) pa je bila večja za 76 %. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter je bila povprečna C_{max} deferasiroksa višja za 22 %. Pri enem bolniku s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) je bila izpostavljenost 2,8-krat večja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti ali kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Ugotovili so predvsem toksičnost za ledvice in motnjava leče (katarakto). Podobne ugotovitve so zabeležili pri novorojenih in mladih živalih. Menijo, da je do toksičnosti za ledvice prišlo predvsem zaradi pomanjkanja železa pri živalih, ki predhodno niso bile preobremenjene z železom.

Testi genotoksičnosti *in vitro* so bili negativni (Amesov test, test kromosomskih aberacij) medtem ko je deferasiroks v smrtonosnih odmerkih *in vivo* povzročil tvorbo mikronukleusov v kostnem mozgu, ne pa v jetrih pri podganah, ki niso bile obremenjene z železom. Takih učinkov pa ni bilo pri podganah, ki so bile predhodno obremenjene z železom. Deferasiroks ni bil karcinogen, ko so ga uporabili pri podganah v 2-letni študiji in transgenskih p53[±] heterozigotnih miših v 6-mesečni študiji.

Možnost za škodljiv vpliv na razmnoževanje so ocenjevali na podganah in kuncih. Deferasiroks ni bil teratogen, je pa povzročil povečano pogostnost skeletnih sprememb in mrtvorjenih mladičev pri podganah v visokih odmerkih, ki so bili zelo toksični za matere, ki niso bile preobremenjene z železom. Drugih učinkov na plodnost ali razmnoževanje deferasiroks ni povzročil.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
krospovidon (tip A)
povidon (K30)
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
poloksamer (P188)

Obloga tablete:

hipromeloza
indigotin (E132)
titanov dioksid (E171)
makrogol/PEG (6000)
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorni transparentni PVC/PVDC/aluminijasti pretisni omoti, ki vsebujejo 30 ali 90 filmsko obloženih tablet in deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki, ki vsebujejo 30 x 1 tableto.

Zdravilo Deferasiroks Mylan 360 mg filmsko obložene tablete je na voljo tudi v pretisnem omotu s 300 tabletami.

Bela HDPE plastenka z belim neprozornim polipropilenskim (PP) navojnim pokrovčkom z aluminijastim tesnilom ki vsebuje 90 ali 300 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Deferasiroks Mylan 90 mg filmsko obložene tablete

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

Deferasiroks Mylan 180 mg filmsko obložene tablete

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

Deferasiroks Mylan 360 mg filmsko obložene tablete

EU/1/19/1386/011

EU/1/19/1386/012

EU/1/19/1386/013

EU/1/19/1386/014

EU/1/19/1386/015

EU/1/19/1386/016

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 26. september 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
2900 Komarom
MADŽARSKA

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352
NEMČIJA

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Deferasiroks Mylan na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi ostalimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen predstavitvi informacij zdravstvenim delavcem in bolnikom z namenom zmanjševanja tveganja glede:

- neupoštevanja priporočenega odmerjanja in spremljanja bioloških zdravil,
- napak pri uporabi zdravil različnih imetnikov dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo deferasiroks, zaradi prehoda med oblikami deferasiroksa, ki so dostopne na trgu (filmsko obložene tablete oziroma zrnca in generične oblike disperzibilnih tablet).

Tveganje za napake pri uporabi zdravila se pojavlja zaradi zamenjave med deferasiroks filmsko obloženimi tabletami oziroma zrnca in generičnimi zdravili v obliki disperzibilnih tablet, ki so na trgu in jih tržijo drugi imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, tako da je tveganje odvisno od sočasne prisotnosti teh oblik na nacionalni ravni. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, v katerih bo zdravilo Deferasiroks Mylan na trgu, ob prihodu zdravila na trg vsi zdravstveni delavci in bolniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali, izdajali ali uporabljali zdravilo Deferasiroks Mylan, prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv za vse oblike zdravila, ki so na voljo (npr. disperzibilne tablete, deferasiroks filmsko obložene tablete in deferasiroks zrnca), in za vse indikacije:

- Izobraževalno gradivo za zdravnike
- Paket izobraževalnih gradiv za bolnike

Občasno je treba ponovno razdeliti izobraževalna gradiva, zlasti kadar jih je treba posodobiti zaradi pomembnih sprememb v informacijah o zdravilu glede varnosti.

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Vodnik za zdravstvene delavce (ki vključuje tudi kontrolni seznam za zdravnike)

Vodnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne vsebine kot je potrebno glede na sočasno prisotnost različnih oblik deferasiroksa na nacionalni ravni:

- opis oblik zdravila, ki vsebujejo deferasiroks (npr. disperzibilne tablete, filmsko obložene tablete in zrnca), ki so na voljo v Evropski Uniji.
 - različne režime odmerjanja
 - različne pogoje jemanja
 - preglednico za pretvorbo višine odmerkov deferasiroksa v obliki filmsko obloženih tablet oziroma zrnca in deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet za referenco pri prehodu z ene oblike na drugo
- priporočene odmerke in pravila za začetek zdravljenja
- potrebo po mesečnem spremljanju feritina v serumu;
- dejstvo, da deferasiroks pri nekaterih bolnikih povzroča zvečanje koncentracije kreatinina v serumu
 - potreba po spremljanju koncentracije kreatinina v serumu,
 - dvakrat pred uvedbo zdravljenja,
 - vsak teden v prvem mesecu po uvedbi ali spremembi zdravljenja,
 - kasneje pa enkrat mesečno;
 - potreba po zmanjšanju odmerka za 7 mg/kg, če se koncentracija kreatinina v serumu zveča:
 - pri odraslih: >33% od izhodiščne vrednosti, očistek kreatinina pa pade pod SMN (spodnjo mejo normale: 90 ml/min)
 - pri pediatričnih bolnikih: nad ZMN (zgornjo mejo normale) ali pa očistek kreatinina pade pod SMN pri dveh zaporednih obiskih;
 - potreba po prekinitvi zdravljenja po predhodnem zmanjšanju odmerka, če zvečana koncentracija kreatinina v serumu:
 - pri odraslih in pediatričnih bolnikih: ostane >33% nad izhodiščno vrednostjo ali pa očistek kreatinina ostane pod SMN (90 ml/min);

- potreba po razmisleku glede ledvične biopsije:
 - kadar je koncentracija kreatinina v serumu zvečana in se ugotovi še druga nepravilnost (kot je proteinurija, znaki Fanconijevega sindroma);
- pomembnost merjenja očistka kreatinina;
- kratek pregled metod merjenja očistka kreatinina;
- dejstvo, da pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Deferasiroks Mylan, lahko pride do zvišanja vrednosti serumskih transaminaz,
 - potreba po izvajanju testov delovanja jeter preden se predpiše zdravilo, nato pa v mesečnih intervalih ali bolj pogosto, če je klinično indicirano,
 - opozorilo, da se bolnikom s predhodno hudo boleznijo jeter zdravila ne sme predpisati,
 - potreba po prekinitvi zdravljenja, če pride do persistentnega in progresivnega zvišanja vrednosti jetrnih encimov;
- potreba po letnem testiranju sluha in vida;
- potreba po vodenju in upoštevanju preglednice, ki opozarja na naslednje meritve pred zdravljenjem: koncentracije kreatinina v serumu, očistka kreatinina, proteinurije ter vrednosti jetrnih encimov in feritina, kot je prikazano:

Pred uvedbo zdravljenja	
kreatinin v serumu na dan - X	vrednost 1
kreatinin v serumu na dan - Y	vrednost 2

X in Y sta dneva (ki ju je treba določiti) za izvedbo meritev pred zdravljenjem.

- opozorilo glede tveganja za prekomerno kelacijo in potrebo po skrbnem spremljanju vrednosti feritina v serumu ter ledvične in jetrne funkcije;
- pravila za prilagajanje odmerka in prekinitve zdravljenja, kadar je dosežena ciljna koncentracija feritina v serumu skupaj z doseženo ciljno koncentracijo železa v jetrih ali brez nje;
- priporočila za zdravljenje sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij:
 - informacija, da je predlagan le en cikel zdravljenja za bolnike, ki imajo katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij,
 - opozorilo glede potrebe po natančnejšem spremljanju koncentracije železa v jetrih in serumskega feritina pri pediatrični populaciji,
 - opozorilo glede trenutno še neznanih posledic dolgotrajnega zdravljenja pri pediatrični populaciji.

Paket izobraževalnih gradiv za bolnike mora vsebovati:

- Navodilo za uporabo
- Vodnik za bolnika

Vodnik za bolnika mora vsebovati naslednje ključne vsebine:

- podatke o potrebnosti rednega spremljanja in časovni razpored preiskav koncentracije kreatinina v serumu, očistka kreatinina, proteinurije, vrednosti jetrnih encimov in feritina,
- obvestilo o možnosti, da je v primeru pojava pomembnih ledvičnih nepravilnosti treba razmisliti o ledvični biopsiji,
- podatke o več različnih peroralnih oblikah zdravil, ki vsebujejo deferasiroks (npr. disperzibilne tablete, filmsko obložene tablete in zrnca) in so na voljo, ter glavne razlike med temi oblikami (to sta različen režim odmerjanja in različni pogoji jemanja, zlasti kar zadeva jemanje skupaj s hrano).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (PRETISNI OMOT IN PLASTENKA)

1. IME ZDRAVILA

Deferasiroks Mylan 90 mg filmsko obložene tablete
deferasiroks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg deferasiroksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta (tableta)

[Pretisni omoti]

30 filmsko obloženih tablet

90 filmsko obloženih tablet

[Deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki]

30 x 1 filmsko obložena tableta

[Plastenke]:

90 filmsko obloženih tablet

300 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Deferasiroks Mylan 90 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA (PRETISNI OMOT IN PLASTENKA)****1. IME ZDRAVILA**

Deferasiroks Mylan 180 mg filmsko obložene tablete
deferasiroks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg deferasiroksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta (tableta)

[Pretisni omoti]

30 filmsko obloženih tablet

90 filmsko obloženih tablet

[Deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki]

30 x 1 filmsko obložena tableta

[Plastenka]

90 filmsko obloženih tablet

300 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Deferasiroks Mylan 180 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:

SN:

NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA (PRETISNI OMOT IN PLASTENKA)****1. IME ZDRAVILA**

Deferasiroks Mylan 360 mg filmsko obložene tablete
deferasiroks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 360 mg deferasiroksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta (tableta)

[Pretisni omoti]

30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
300 filmsko obloženih tablet

[Deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki]

30 x 1 filmsko obložena tableta

[Plastenke]:

90 filmsko obloženih tablet
300 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Deferasiroks Mylan 360 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Deferasiroks Mylan 90 mg filmsko obložene tablete
deferasiroks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg deferasiroksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta (tableta)

90 filmsko obloženih tablet
300 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Deferasiroks Mylan 180 mg filmsko obložene tablete
deferasiroks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg deferasiroksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta (tableta)

90 filmsko obloženih tablet
300 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Deferasiroks Mylan 360 mg filmsko obložene tablete
deferasiroks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 360 mg deferasiroksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta (tableta)

90 filmsko obloženih tablet
300 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Deferasiroks Mylan 90 mg filmsko obložene tablete
deferasiroks

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Pharmaceuticals Ltd

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Deferasiroks Mylan 180 mg filmsko obložene tablete
deferasiroks

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Pharmaceuticals Ltd

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Deferasiroks Mylan 360 mg filmsko obložene tablete
deferasiroks

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Pharmaceuticals Ltd

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Deferasiroks Mylan 90 mg filmsko obložene tablete Deferasiroks Mylan 180 mg filmsko obložene tablete Deferasiroks Mylan 360 mg filmsko obložene tablete deferasiroks

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno ali vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Deferasiroks Mylan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Deferasiroks Mylan
3. Kako jemati zdravilo Deferasiroks Mylan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Deferasiroks Mylan
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Deferasiroks Mylan in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Deferasiroks Mylan

Zdravilo Deferasiroks Mylan vsebuje učinkovino, ki jo imenujemo deferasiroks. Je kelator železa - to je zdravilo, ki ga uporabljamo za odstranjevanje presežka železa iz telesa ('presežek železa' imenujemo tudi preobremenitev z železom). Zdravilo Deferasiroks Mylan veže in odstrani presežno železo, ki se potem večinoma izloči z blatom.

Za kaj uporabljamo zdravilo Deferasiroks Mylan

Bolniki z različnimi vrstami slabokrvnosti (npr. s talasemijo, z boleznijo srpastih celic ali z mielodisplastičnim sindromom - MDS), lahko potrebujejo večkratne transfuzije krvi. Vendar pa večkratne transfuzije krvi lahko povzročijo kopičenje presežka železa. Kri namreč vsebuje železo, presežno železo, ki ga dobite s transfuzijami krvi, pa se iz vašega telesa ne more odstraniti po naravni poti. Tudi pri bolnikih, ki imajo katerega od sindromov talasemije, ki niso posledica transfuzij, lahko sčasoma pride do preobremenitve z železom, predvsem zaradi povečane absorpcije železa iz prehrane, kar je odziv telesa na znižano število krvnih celic. Sčasoma lahko presežek železa poškoduje pomembne organe, kot so jetra in srce. Za odstranjevanje presežnega železa in zmanjševanje nevarnosti, da bi poškodovalo organe, uporabljamo zdravila, ki jih imenujemo *kelatorji železa*.

Zdravilo Deferasiroks Mylan uporabljamo za zdravljenje kronične preobremenitve z železom zaradi pogostih transfuzij krvi pri bolnikih z beta talasemijo major, starih 6 let ali več.

Zdravilo Deferasiroks Mylan uporabljamo tudi za zdravljenje kronične preobremenitve z železom v primerih, ko je zdravljenje z deferoksaminom kontraindicirano ali neprimerno pri bolnikih z beta talasemijo major s preobremenitvijo z železom zaradi manj pogostih transfuzij krvi, pri bolnikih z drugimi vrstami slabokrvnosti in pri otrocih, starih od 2 do 5 let.

Zdravilo Deferasiroks Mylan poleg tega uporabljamo tudi, kadar je zdravljenje z deferasiroksom kontraindicirano ali neprimerno pri bolnikih, ki so stari 10 let ali več in imajo preobremenitev z železom in sindrome talasemije, vendar ti niso posledica transfuzij.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Deferasiroks Mylan

Ne jemljite zdravila Deferasiroks Mylan

- če ste alergični na deferasiroks ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če to velja za vas, **obvestite o tem zdravnika še pred jemanjem zdravila Deferasiroks Mylan**. Če mislite, da bi bili lahko alergični, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate zmerno ali hudo bolezen ledvic.
- če trenutno jemljete katero koli drugo zdravilo, ki kelira železo.

Zdravilo Deferasiroks Mylan ni priporočeno

- če imate napredovalo obliko mielodisplastičnega sindroma (MDS, zmanjšano nastajanje krvnih celic v kostnem mozgu) ali napredovalo obliko raka.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Deferasiroks Mylan se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave z ledvicami ali z jetri,
- če imate težave s srcem zaradi preobremenitve z železom,
- če opazite izrazito zmanjšanje izločanja urina (znak težav z ledvicami),
- če dobite hud izpuščaj, če začnete težko dihati, postanete omotični ali začnete otekati pretežno v obraz in grlo/žrelo (znaki hude alergične reakcije, glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki"),
- če opazite kombinacijo katerih koli izmed naslednjih simptomov: izpuščaj, predeli rdeče kože, mehurčast izpuščaj na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože, močno zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, povečane bezgavke (znaki hude kožne reakcije, glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki"),
- če pride do kombinacije znakov, kot so dremavost, bolečina v zgornjem desnem delu trebuha, porumenelost ali rumena obarvanost kože ali oči in temna barva urina (znaki težav z jetri),
- če opazate, da imate težave z razmišljanjem, pomnjenjem podatkov ali reševanjem problemov, zmanjšano stopnjo pozornosti ali zavedanja ali ste zelo zaspani in vam primanjkuje energije (znaki zvišane vrednosti amonijaka v krvi, kar je lahko povezano s težavami z jetri ali ledvicami, glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki"),
- če bruha kri in/ali imate črno blato,
- če vas pogosto boli trebuh, posebno po uživanju hrane ali po jemanju zdravila Deferasiroks Mylan,
- če vas pogosto muči zgaga,
- če vam preiskava krvi pokaže zmanjšano koncentracijo trombocitov ali levkocitov,
- če imate zamegljen vid,
- če imate drisko ali bruha.

Če karkoli od navedenega velja za vas, takoj obvestite zdravnika.

Spremljanje vašega zdravljenja z zdravilom Deferasiroks Mylan

Med zdravljenjem bodo z rednimi preiskavami krvi in urina spremljali količino železa v vašem telesu (vrednost *feritina* v krvi), da bi ugotovili, kako dobro učinkuje zdravilo Deferasiroks Mylan. Preiskave bodo pokazale tudi delovanje vaših ledvic (vrednost kreatinina v krvi, prisotnost proteinov v urinu) in jeter (vrednosti transaminaz v krvi). Zdravnik vas bo morda napotil na biopsijo ledvic, če bo posumil, da imate pomembno okvaro ledvic. Poleg tega boste morda opravili preiskavo z MR (magnetno resonančnim) slikanjem, s katero je mogoče določiti količino železa v vaših jetrih. Te preiskave bo vaš zdravnik upošteval pri izbiranju za vas najbolj ustreznega odmerka zdravila Deferasiroks Mylan in se na podlagi izvidov teh preiskav tudi odločil, kdaj bi morali prenehati z jemanjem zdravila Deferasiroks Mylan.

Med zdravljenjem boste vsako leto kot previdnostni ukrep opravili testiranje vida in sluha.

Druga zdravila in zdravilo Deferasiroks Mylan

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje še posebno:

- druge kelatorje železa, ki se jih ne sme jemati sočasno z zdravilom Deferasiroks Mylan,
- antacide (zdravila za lajšanje težav pri zgagi), ki vsebujejo aluminij in se jih ne sme jemati istočasno kot zdravilo Deferasiroks Mylan,
- ciklosporin (za preprečevanje zavrnitve presajenega organa in za zdravljenje drugih bolezni, kot sta revmatoidni artritis ali atopijski dermatitis),
- simvastatin (za zniževanje holesterola),
- določena zdravila proti bolečinam ali protivnetna zdravila (na primer acetilsalicilna kislina, ibuprofen, kortikosteroidi),
- difosfonate v obliki, ki jo zaužijete (za zdravljenje osteoporoze),
- antikoagulate (za preprečevanje strjevanja krvi),
- hormonska kontracepcijska sredstva (za uravnavanje rojstev),
- bepridil, ergotamin (v primeru težav s srcem ali pri migreni),
- repaglinid (za zdravljenje sladkorne bolezni),
- rifampicin (za zdravljenje tuberkuloze),
- fenitoin, fenobarbital, karbamazepin (za zdravljenje epilepsije),
- ritonavir (za zdravljenje okužbe s HIV),
- paklitaksel (za zdravljenje raka),
- teofilin (za zdravljenje bolezni dihal, kot je astma),
- klopazepin (za zdravljenje psihiatričnih motenj, kot je shizofrenija),
- tizanidin (mišični relaksant),
- holestiramin (za zniževanje ravni holesterola v krvi),
- busulfan (zdravilo, ki se uporablja pred presaditvijo za uničenje bolnikovega kostnega mozga pred prejemom presadka),
- midazolam (za lajšanje tesnobe in/ali težav s spanjem).

Za spremljanje koncentracije nekaterih od navedenih zdravil v krvi boste morda morali opraviti dodatne preiskave.

Starejši ljudje (stari 65 let ali več)

Ljudje, ki so stari 65 let ali več, lahko uporabljajo zdravilo Deferasiroks Mylan v enakih odmerkih kot odrasli. Pri starejših bolnikih lahko pogostejše pride do neželenih učinkov (zlasti driske) kot pri mlajših bolnikih. Zdravnik mora starejše bolnike bolj skrbno spremljati glede neželenih učinkov, zaradi katerih bi bilo morda treba prilagoditi odmerke.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Deferasiroks Mylan se lahko uporablja pri otrocih in mladostnikih, ki prejemajo redne transfuzije krvi, starih 2 leti ali več, in pri otrocih in mladostnikih, ki ne prejemajo rednih transfuzij krvi, starih 10 let ali več. Z rastjo otroka zdravnik prilagaja odmerek.

Uporaba zdravila Deferasiroks Mylan pri otrocih, mlajših od 2 leti, ni priporočljiva.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Uporaba zdravila Deferasiroks Mylan med nosečnostjo ni priporočljiva, če ni nujno potrebno.

Če trenutno za zaščito pred nosečnostjo uporabljate hormonske kontraceptive, morate uporabljati še dodatno zaščito ali drugo vrsto kontracepcije (na primer kondom), saj zdravilo Deferasiroks Mylan lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov.

Med zdravljenjem z zdravilom Deferasiroks Mylan dojenje ni priporočljivo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste po jemanju zdravila Deferasiroks Mylan omotični, ne vozite in ne upravljajte nobenih naprav ali strojev, dokler se ne počutite spet normalno.

Zdravilo Deferasiroks Mylan vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Deferasiroks Mylan

Zdravljenje z zdravilom Deferasiroks Mylan bo nadzoroval zdravnik z izkušnjami z zdravljenem preobremenitve z železom zaradi krvnih transfuzij.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila Deferasiroks Mylan vzeti

Odmerek zdravila Deferasiroks Mylan je pri vseh bolnikih odvisen od telesne mase. Vaš zdravnik bo izračunal odmerek, ki ga potrebujete, in vam bo povedal koliko tablet boste vzeli vsak dan.

- Za bolnike, ki prejemajo redne transfuzije krvi, je običajni dnevni odmerek zdravila Deferasiroks Mylan v obliki filmsko obloženih tablet na začetku zdravljenja 14 mg na kilogram telesne mase. Vaš zdravnik vam bo morda svetoval večji ali manjši začetni odmerek glede na vaše individualne potrebe zdravljenja.
- Za bolnike, ki ne prejemajo rednih transfuzij krvi, je običajni dnevni odmerek zdravila Deferasiroks Mylan v obliki filmsko obloženih tablet na začetku zdravljenja 7 mg na kilogram telesne mase.
- Glede na vaš odziv na zdravljenje vam bo zdravnik kasneje prilagodil zdravljenje in vam morda zvečal ali zmanjšal odmerek.
- Največji priporočeni dnevni odmerek zdravila Deferasiroks Mylan v obliki filmsko obloženih tablet je:
 - 28 mg na kilogram telesne mase za bolnike, ki prejemajo redne transfuzije krvi,
 - 14 mg na kilogram telesne mase za odrasle bolnike, ki ne prejemajo rednih transfuzij krvi,
 - 7 mg na kilogram telesne mase za otroke in mladostnike, ki ne prejemajo rednih transfuzij krvi.

Deferasiroks je na voljo tudi v obliki disperzibilnih tablet. Če prehajate z uporabe disperzibilnih tablet na uporabo filmsko obloženih tablet, vam bo treba prilagoditi odmerek zdravila.

Kdaj jemati zdravilo Deferasiroks Mylan

- Vzemite zdravilo Deferasiroks Mylan enkrat na dan, vsakodnevno in približno ob istem času, z nekaj vode.
- Filmsko obložene tablete Deferasiroks Mylan vzemite bodisi na prazen želodec ali z lahkim obrokom.

Če boste jemali tablete zdravila Deferasiroks Mylan vsak dan ob istem času, tudi ne boste pozabili, kdaj jih morate vzeti.

Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, je mogoče filmsko obložene tablete Deferasiroks Mylan zdrobiti in celoten odmerek primešati mehki hrani, na primer jogurtu ali jabolčni kaši. Bolnik naj odmerek zaužije takoj in v celoti. Tako pripravljenega odmerka ne smete shranjevati za kasnejšo uporabo.

Kako dolgo jemati zdravilo Deferasiroks Mylan

Z vsakodnevnim jemanjem zdravila Deferasiroks Mylan nadaljujte tako dolgo, kot vam je naročil vaš zdravnik. Gre za dolgotrajno zdravljenje, ki lahko traja mesece ali leta. Vaš zdravnik bo redno spremljal vaše stanje in preverjal, ali zdravljenje učinkuje v skladu s pričakovanji (glejte tudi poglavje 2: "Spremljanje vašega zdravljenja z zdravilom Deferasiroks Mylan").

Če imate vprašanja o tem, kako dolgo jemati zdravilo Deferasiroks Mylan, se pogovorite z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Deferasiroks Mylan, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč zdravila Deferasiroks Mylan ali je vaše tablete pomotoma zaužil kdo drug, takoj pokličite zdravnika ali v bolnišnico za nasvet. Zdravniku pokažite škatlo zdravila. Morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč. Morda bo prišlo do učinkov, kot so bolečine v trebuhu, driska, občutek slabosti in bruhanje, ter težav z ledvicami ali jetri, ki so lahko resne.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Deferasiroks Mylan

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite isti dan, takoj ko se spomnite. Naslednji odmerek vzemite kot ponavadi. Naslednji dan ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto (oziroma prejšnje tablete).

Če ste prenehali jemati zdravilo Deferasiroks Mylan

Ne prenehajte jemati zdravila Deferasiroks Mylan, če vam tega ne naroči zdravnik. Če zdravilo prenehate jemati, se presežek železa ne bo več izločal iz vašega telesa (glejte tudi poglavje zgoraj "Kako dolgo jemati zdravilo Deferasiroks Mylan").

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večinoma so ti neželeni učinki blagi do zmerni in izzvenijo v nekaj dneh do nekaj tednih zdravljenja.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravniško pomoč.

Ti neželeni učinki se pojavljajo občasno (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi) ali redko (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi).

- Če dobite hud izpuščaj ali pride do težav z dihanjem in omotice ali otekanja pretežno v obraz in grlo/žrelo (znaki hude alergijske reakcije),
- če opazite kombinacijo katerih koli izmed naslednjih simptomov: izpuščaj, rdeča koža, mehurčast izpuščaj na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože, močno zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, povečane bezgavke (znaki hude kožne reakcije),
- če opazite izrazito zmanjšanje izločanja urina (znak težav z ledvicami),
- če pride do kombinacije znakov, kot so dremavost, bolečina v zgornjem desnem delu trebuha, porumenelost ali rumena obarvanost kože ali oči in temna barva urina (znaki težav z jetri),
- če opazite, da imate težave z razmišljanjem, pomnjenjem podatkov ali reševanjem problemov, zmanjšano stopnjo pozornosti ali zavedanja ali postanete zelo zaspani in vam primanjkuje energije (znaki zvišane vrednosti amonijaka v krvi, kar je lahko povezano s težavami z jetri ali ledvicami in lahko vpliva na delovanje možganov),
- če bruha kri in/ali imate črno blato,
- če vas pogosto boli trebuh, posebno po uživanju hrane ali po jemanju zdravila Deferasiroks Mylan,
- če vas pogosto muči zgaga,
- če pride do delne izgube vida,
- če pride do hude bolečine v zgornjem delu trebuha (vnetje trebušne slinavke),

prenehajte jemati to zdravilo in takoj obvestite zdravnika.

Nekateri neželeni učinki lahko postanejo resni.

Ti neželeni učinki se pojavljajo občasno.

- če vaš vid postane nejasen ali zamegljen,
- če se vam poslabša sluh,

čimprej obvestite zdravnika.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nepravilnosti v izvidih preiskav delovanja ledvic.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- prebavne težave, kot so slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, napihnjen trebuh, zaprtje, bolečine v želodcu
- izpuščaj
- glavobol
- nenormalni izvidi testov jetrne funkcije
- srbenje
- nenormalen izvid preiskave urina (beljakovine v urinu)

Če imate s katerim koli od navedenih učinkov resne težave, obvestite zdravnika.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- omotica
- povišana telesna temperatura
- boleče grlo ali žrelo
- otekanje rok ali nog
- spremembe barve kože
- tesnoba (anksioznost)
- motnje spanja
- utrujenost

Če imate s katerim koli od navedenih učinkov resne težave, obvestite zdravnika.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

- zmanjšano število celic, ki so pomembne za strjevanje krvi, (trombocitopenija), zmanjšano število rdečih krvnih celic (poslabšanje anemije), zmanjšano število belih krvnih celic (nevtropenija) ali zmanjšano število vseh vrst krvnih celic (pancitopenija)
- izpadanje las
- ledvični kamni
- zmanjšano izločanje urina
- raztrganje stene želodca ali črevesa, ki je lahko zelo boleče in povzroči občutek slabosti
- hude bolečine v zgornjem delu trebuha (vnetje trebušne slinavke)
- nenormalna vsebnost kisline v krvi

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Deferasiroks Mylan

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu/nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne uporabljajte, če je ovojnina poškodovana ali opazite, da je bila že odprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Deferasiroks Mylan

Učinkovina je deferasiroks.

- Ena filmsko obložena tableta zdravila Deferasiroks Mylan 90 mg vsebuje 90 mg deferasiroksa.
- Ena filmsko obložena tableta zdravila Deferasiroks Mylan 180 mg vsebuje 180 mg deferasiroksa.
- Ena filmsko obložena tableta zdravila Deferasiroks Mylan 360 mg vsebuje 360 mg deferasiroksa.

Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, krospovidon, povidon, magnezijev stearat, brezvoden koloidni silicijev dioksid, poloksamer. Obloga tablete vsebuje: hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogol/PEG (6000), smukec, indigotin (E132).

Izgled zdravila Deferasiroks Mylan in vsebina pakiranja

Zdravilo Deferasiroks Mylan je na voljo v obliki filmsko obloženih tablet.

- Deferasiroks Mylan 90 mg filmsko obložene tablete so modre barve, filmsko obložene, v obliki kapsule, bikonveksne oblike z vtisnjeno oznako "f" na eni strani tablete in oznako 'DF' na drugi strani.
- Deferasiroks Mylan 180 mg filmsko obložene tablete so modre barve, filmsko obložene, v obliki kapsule, bikonveksne oblike z vtisnjeno oznako "f" na eni strani tablete in oznako 'DF 1' na drugi strani.
- Deferasiroks Mylan 360 mg filmsko obložene tablete so modre barve, filmsko obložene, v obliki kapsule, bikonveksne oblike z vtisnjeno oznako "f" na eni strani tablete in oznako 'DF 2' na drugi strani.

Zdravilo Deferasiroks Mylan je na voljo v prozornih, transparentnih PVC/PVDC /aluminijastih pretisnih omotih, ki vsebujejo po 30 ali 90 filmsko obloženih tablet, v deljivem pretisnem omotu s posameznimi odmerki s 30 tabletami in v belih plastenkah z belim neprozornim navojnim pokrovčkom z aluminijastim tesnilom ki vsebujejo po 90 in 300 tablet. Zdravilo Deferasiroks Mylan 360 mg filmsko obložene tablete so na voljo tudi v skupnem pakiranju pretisnih omotov po 300 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Mylan Pharmaceuticals Limited

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

Proizvajalec

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca 1

Komárom 2900

Madžarska

Viartis Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

Viartis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatis CZ_s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatis OU
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 02

España

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

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Viatis 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

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 863904

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.