

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Deferasirox Mylan 90 mg Filmtabletten  
Deferasirox Mylan 180 mg Filmtabletten  
Deferasirox Mylan 360 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### Deferasirox Mylan 90 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 90 mg Deferasirox.

### Deferasirox Mylan 180 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 180 mg Deferasirox.

### Deferasirox Mylan 360 mg Filmtabletten


Jede Filmtablette enthält 360 mg Deferasirox.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**


Filmtablette (Tablette)

### Deferasirox Mylan 90 mg Filmtabletten

Blaue Filmtablette, modifizierte Kapselform, bikonvexe Tablette mit Prägung „“ auf der einen und „DF“ auf der anderen Seite.


Ungefähre Maße der Tablette 10,00 mm × 4,5 mm.

### Deferasirox Mylan 180 mg Filmtabletten

Blaue Filmtablette, modifizierte Kapselform, bikonvexe Tablette mit Prägung „“ auf der einen und „DF 1“ auf der anderen Seite.

Ungefähre Maße der Tablette 12,8 mm × 6,00 mm.

### Deferasirox Mylan 360 mg Filmtabletten

Blaue Filmtablette, modifizierte Kapselform, bikonvexe Tablette mit Prägung „“ auf der einen und „DF 2“ auf der anderen Seite.

Ungefähre Maße der Tablette 17 mm × 6,7 mm.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Deferasirox Mylan ist angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen ( $\geq 7$  ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat) bei Patienten mit Beta-Thalassämia major im Alter von 6 Jahren und älter.

Deferasirox Mylan ist auch angezeigt zur Behandlung der chronischen, transfusionsbedingten Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei folgenden Patientengruppen kontraindiziert oder unangemessen ist:

- bei Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen ( $\geq 7$  ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat),
- bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren oder älter mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund seltener Transfusionen ( $< 7$  ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat),
- bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren und älter mit anderen Anämien.

Deferasirox Mylan ist auch angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen im Alter von 10 Jahren und älter, die eine Chelat-Therapie benötigen, kontraindiziert oder unangemessen ist.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Alle Hinweise auf die Darreichungsform „Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen“ in der Fachinformation beziehen sich auf Arzneimittel von verschiedenen Zulassungsinhabern mit der Darreichungsform „Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen“ für den Wirkstoff Deferasirox.

Die Behandlung mit Deferasirox Mylan sollte von Ärzten eingeleitet und fortgeführt werden, die Erfahrung mit der Behandlung der chronischen Eisenüberladung haben.

### Dosierung

#### Transfusionsbedingte Eisenüberladung

Es wird empfohlen, dass die Behandlung nach der Transfusion von etwa 20 Einheiten Erythrozytenkonzentrat (EK) (ca. 100 ml/kg) oder bei klinischem Hinweis auf eine chronische Eisenüberladung (z. B. Serumferritin  $> 1.000 \mu\text{g/l}$ ) begonnen wird. Die Dosierung (in mg/kg) muss errechnet und auf die nächste verfügbare Tablettenstärke gerundet werden.

Die Ziele der Eisenchelate-Therapie bestehen in der Entfernung der Eisenmenge, die transfundiert wird, und, wenn erforderlich, in der Reduzierung der vorhandenen Eisenüberladung.

Bei allen Patienten sollte eine Chelat-Therapie mit Vorsicht durchgeführt werden, um das Risiko einer Überchelierung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

In der EU sind Arzneimittel, die Deferasirox enthalten, als Filmtabletten und Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhältlich, die unter verschiedenen Handelsnamen als generische Alternativen zu Deferasirox vermarktet werden. Aufgrund unterschiedlicher pharmakokinetischer Profile ist eine um 30 % niedrigere Dosis von Deferasirox-Filmtabletten im Vergleich zur empfohlenen Dosis für Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

**Tabelle 1** Empfohlene Dosierungen bei transfusionsbedingter Eisenüberladung

	<b>Filmtabletten</b>	<b>Transfusionen</b>	<b>Serumferritin</b>
<b>Initialdosis</b>	<b>14 mg/kg/Tag</b>	Nach 20 Einheiten EK (ca.100 ml/kg)	oder > 1.000 µg/l
<b>Alternative Initialdosen</b>	21 mg/kg/Tag	> 14 ml/kg/Monat von EK (ca. > 4 Einheiten/Monat bei Erwachsenen)	
	7 mg/kg/Tag	< 7 ml/kg/Monat von EK (ca. < 2 Einheiten/Monat bei Erwachsenen)	
Für Patienten, die gut auf die Behandlung mit Deferoxamin eingestellt sind	Ein Drittel der Deferoxamin-Dosis		
<b>Überwachung</b>			<b>Monatlich</b>
<b>Zielbereich</b>			<b>500 – 1.000 µg/l</b>
<b>Anpassungsschritte</b> (alle 3 – 6 Monate)	<b>Dosissteigerung</b> 3,5 – 7 mg/kg/Tag Bis zu 28 mg/kg/Tag		> 2.500 µg/l
	<b>Dosisreduktion</b> 3,5 – 7 mg/kg/Tag Bei Patienten, die mit Dosen > 21 mg/kg/Tag behandelt wurden – Sobald Zielbereich erreicht ist		< 2.500 µg/l  500 – 1.000 µg/l
<b>Maximaldosis</b>	<b>28 mg/kg/Tag</b>		
<b>Unterbrechung erwägen</b>			<b>&lt; 500 µg/l</b>

#### *Initialdosis*

Die empfohlene initiale Tagesdosis von Deferasirox Mylan Filmtabletten beträgt 14 mg/kg Körpergewicht.

Eine initiale Tagesdosis von 21 mg/kg kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen eine Reduktion erhöhter Eisenspiegel im Körper erforderlich ist und die außerdem mehr als 14 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat (etwa > 4 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen) erhalten.

Eine initiale Tagesdosis von 7 mg/kg kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen keine Reduktion der Eisenspiegel im Körper erforderlich ist und die außerdem weniger als 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat (etwa < 2 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen) erhalten. Das Ansprechen des Patienten muss überwacht werden und eine Dosiserhöhung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn keine ausreichende Wirkung erreicht wird (siehe Abschnitt 5.1).

Für Patienten, die bereits gut auf die Behandlung mit Deferoxamin eingestellt sind, sollte eine Anfangsdosis von Deferasirox Mylan Filmtabletten in Erwägung gezogen werden, die numerisch einem Drittel der Dosis von Deferoxamin entspricht (z. B. könnte ein Patient, der 40 mg/kg/Tag Deferoxamin an 5 Tagen in der Woche [oder eine äquivalente Dosis] erhält, auf eine tägliche Anfangsdosis von 14 mg/kg/Tag Deferasirox Mylan Filmtabletten umgestellt werden). Wenn daraus

eine tägliche Dosis unter 14 mg/kg Körpergewicht resultiert, muss das Ansprechen des Patienten überwacht werden und eine Dosiserhöhung sollte in Erwägung gezogen werden, falls keine ausreichende Wirkung erreicht wird (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Dosisanpassung*

Es wird empfohlen, das Serumferritin einmal monatlich zu bestimmen und die Deferasirox Mylan-Dosis, sofern erforderlich, alle 3 bis 6 Monate entsprechend dem Trend des Serumferritins anzupassen. Dosisanpassungen können in Schritten von 3,5 bis 7 mg/kg vorgenommen werden und sind an dem individuellen Ansprechen des Patienten und dem therapeutischen Ziel (Aufrechterhaltung oder Reduktion des Eisenspiegels) auszurichten. Bei Patienten, die mit einer Dosierung von 21 mg/kg einen nicht ausreichenden Therapieerfolg zeigen (z. B. Serumferritinspiegel dauerhaft über 2.500 µg/l und ohne abnehmenden Trend im zeitlichen Verlauf), können Dosierungen von bis zu 28 mg/kg in Erwägung gezogen werden. Die Verfügbarkeit von Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus klinischen Studien, die mit Deferasirox Mylan Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Dosierungen über 30 mg/kg durchgeführt wurden, ist derzeit begrenzt (264 Patienten wurden nach Dosissteigerung durchschnittlich ein Jahr beobachtet). Falls nur ein unzureichendes Ansprechen der Hämosiderose mit Dosierungen bis 21 mg/kg (diese Dosierung der Filmtabletten entspricht einer Dosierung von 30 mg/kg der Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) erzielt werden kann, führt eine weitere Dosissteigerung (bis zu einem Maximum von 28 mg/kg) möglicherweise nicht zu einem ausreichenden Ansprechen und alternative Behandlungsmethoden sollten in Betracht gezogen werden. Falls nur ein unzureichendes Ansprechen mit Dosierungen über 21 mg/kg erreicht wird, sollte die Behandlung mit diesen Dosierungen nicht weitergeführt werden und, wann immer möglich, sollten alternative Behandlungsmethoden in Betracht gezogen werden. Dosierungen über 28 mg/kg werden nicht empfohlen, weil mit Dosierungen über diesem Bereich nur begrenzte Erfahrungen vorliegen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die mit höheren Dosierungen als 21 mg/kg behandelt werden, sollte eine Dosisreduktion in Schritten von 3,5 bis 7 mg/kg in Betracht gezogen werden, sobald ein Therapieerfolg erzielt wurde (z. B. Serumferritin dauerhaft  $\leq 2.500$  µg/l mit abnehmendem Trend im zeitlichen Verlauf). Bei Patienten, deren Serumferritinspiegel den gewünschten Wert erreicht hat (üblicherweise zwischen 500 und 1.000 µg/l), sollten Dosisreduzierungen in Schritten von 3,5 bis 7 mg/kg erwogen werden, um den Serumferritinspiegel innerhalb des Zielbereichs aufrecht zu erhalten und um das Risiko einer Überchelierung zu minimieren. Wenn das Serumferritin dauerhaft unter 500 µg/l fällt, sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Nicht-transfusionsabhängige Thalassämie-Syndrome*

Eine Chelat-Therapie sollte nur dann eingeleitet werden, wenn Anzeichen einer Eisenüberladung vorliegen (Lebereisenkonzentration [LIC]  $\geq 5$  mg Fe/g Trockengewicht [TG] oder dauerhafte Serumferritin-Werte  $> 800$  µg/l). LIC ist die bevorzugte Methode, um die Eisenüberladung zu bestimmen, und sollte soweit verfügbar verwendet werden. Bei allen Patienten sollte eine Chelat-Therapie mit Vorsicht durchgeführt werden, um das Risiko einer Überchelierung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

In der EU sind Arzneimittel, die Deferasirox enthalten, als Filmtabletten und Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhältlich, die unter verschiedenen Handelsnamen als generische Alternativen zu Deferasirox vermarktet werden. Aufgrund unterschiedlicher pharmakokinetischer Profile ist eine um 30 % niedrigere Dosis von Deferasirox-Filmtabletten im Vergleich zur empfohlenen Dosis für Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

**Tabelle 2** Empfohlene Dosierungen bei nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen

	<b>Filmtabletten</b>	<b>Lebereisen- konzentration (LIC)*</b>	<b>Serumferritin</b>
<b>Initialdosis</b>	<b>7 mg/kg/Tag</b>	$\geq 5$ mg Fe/g TG	oder $> 800 \mu\text{g/l}$
<b>Überwachung</b>			<b>Monatlich</b>
<b>Anpassungs- schritte</b> (alle 3 – 6 Monate)	<b>Dosissteigerung</b>		
	3,5 – 7 mg/kg/Tag	$\geq 7$ mg Fe/g TG	oder $> 2.000 \mu\text{g/l}$
	<b>Dosisreduktion</b>		
	3,5 – 7 mg/kg/Tag	$< 7$ mg Fe/g TG	oder $\leq 2.000 \mu\text{g/l}$
<b>Maximaldosis</b>	<b>14 mg/kg/Tag</b>		
	Bei Erwachsenen	<b>7 mg/kg/Tag</b>	
	Bei Kindern und Jugendlichen	nicht untersucht	und $\leq 2.000 \mu\text{g/l}$
	<b>7 mg/kg/Tag</b> Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen		
<b>Unterbrechung</b>		<b><math>&lt; 3</math> mg Fe/g TG</b>	oder <b><math>&lt; 300 \mu\text{g/l}</math></b>
<b>Wiederholung der Behandlung</b>		<b>Nicht empfohlen</b>	

\* LIC (liver-iron-concentration) ist die bevorzugte Methode, um die Eisenüberladung zu bestimmen.

#### *Initialdosis*

Die empfohlene initiale Tagesdosis von Deferasirox Mylan Filmtabletten bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen beträgt 7 mg/kg Körpergewicht.

#### *Dosisanpassung*

Es wird empfohlen, das Serumferritin monatlich zu bestimmen, um das Ansprechen des Patienten auf die Therapie festzustellen und das Risiko einer Überchelierung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4). Nach jeweils 3 bis 6 Monaten Behandlungsdauer sollte beim Patienten eine schrittweise Dosiserhöhung um 3,5 bis 7 mg/kg in Betracht gezogen werden, wenn die Lebereisenkonzentration  $\geq 7$  mg Fe/g TG oder wenn das Serumferritin dauerhaft  $> 2.000 \mu\text{g/l}$  ist und kein Abwärtstrend zu sehen ist und der Patient das Arzneimittel gut verträgt. Dosierungen über 14 mg/kg werden nicht empfohlen, weil mit Dosierungen über diesem Bereich bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen keine Erfahrungen vorliegen.

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen, bei denen keine Lebereisenbestimmung durchgeführt wurde und die ein Serumferritin  $\leq 2.000 \mu\text{g/l}$  haben, sollte die Dosierung 7 mg/kg nicht überschreiten.

Bei Patienten, deren Dosis auf mehr als 7 mg/kg erhöht wurde, wird bei einer Lebereisenkonzentration  $< 7$  mg Fe/g TG oder einem Serumferritin von  $\leq 2.000 \mu\text{g/l}$  eine Dosisreduktion auf 7 mg/kg oder weniger empfohlen.

#### *Abbruch der Behandlung*

Sobald ein zufriedenstellender Körpereisenspiegel erreicht wurde (Lebereisenkonzentration  $< 3$  mg Fe/g TG oder Serumferritin  $< 300 \mu\text{g/l}$ ), sollte die Behandlung abgebrochen werden. Es gibt keine Daten über eine wiederholte Behandlung von Patienten, bei denen die Eisenspiegel wieder anstiegen, nachdem zufriedenstellende Körpereisenspiegel erreicht wurden. Deshalb kann eine erneute Behandlung nicht empfohlen werden.

## Besondere Patientenpopulationen

### *Ältere Patienten ( $\geq 65$ Jahre)*

Die Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten entsprechen den oben beschriebenen. In klinischen Studien erlitten ältere Patienten häufiger Nebenwirkungen als jüngere Patienten (insbesondere Diarrhö) und sollten hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen, die eventuell eine Dosisanpassung erforderlich machen, engmaschig kontrolliert werden.

### *Kinder und Jugendliche*

#### Transfusionsbedingte Eisenüberladung:

Die Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren mit transfusionsbedingter Eisenüberladung entsprechen denen für Erwachsene (siehe Abschnitt 4.2). Es wird empfohlen, das Serumferritin monatlich zu bestimmen, um das Ansprechen des Patienten auf die Therapie festzustellen und das Risiko einer Überchelierung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4). Änderungen des Körpergewichts der pädiatrischen Patienten im Laufe der Zeit müssen bei der Dosisberechnung in Betracht gezogen werden.

Bei Kindern mit transfusionsbedingter Eisenüberladung im Alter zwischen 2 und 5 Jahren ist die Bioverfügbarkeit geringer als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.2). Bei dieser Altersgruppe können daher höhere Dosen als bei Erwachsenen erforderlich sein. Trotzdem sollte die Initialdosis die gleiche sein wie bei Erwachsenen, gefolgt von individueller Dosisanpassung.

#### Nicht-transfusionsbedingte Thalassämie-Syndrome:

Bei pädiatrischen Patienten mit nicht-transfusionsbedingten Thalassämie-Syndromen sollte die Dosierung 7 mg/kg nicht überschreiten. Bei diesen Patienten ist eine engmaschige Überwachung von LIC und Serumferritin erforderlich, um eine Überchelierung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich zu den monatlichen Serumferritin-Bestimmungen sollte LIC alle drei Monate bei diesen Patienten überwacht werden, wenn der Serumferritinspiegel  $\leq 800 \mu\text{l}$  ist.

#### Kinder von der Geburt bis zu einem Alter von 23 Monaten:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Deferasirox Mylan bei Kindern von der Geburt bis zu einem Alter von 23 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### *Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

Deferasirox Mylan wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht und ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $< 60 \text{ ml/min}$  kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### *Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

Deferasirox Mylan wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht empfohlen. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) sollte die Dosis deutlich reduziert werden, gefolgt von einer schrittweisen Erhöhung bis zu einer Grenze von 50% der empfohlenen Behandlungsdosis für Patienten mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2), und Deferasirox Mylan muss bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Die Leberfunktion sollte bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn, während des ersten Monats alle 2 Wochen und danach monatlich bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4).

## Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sollen im Ganzen mit etwas Wasser geschluckt werden. Für Patienten, die Tabletten nicht im Ganzen schlucken können, können die Filmtabletten zerkleinert und die gesamte Dosis auf weiche Speisen gestreut, z. B. Joghurt oder Apfelmus (pürierte Äpfel), gegeben werden. Die Dosis sollte sofort und komplett eingenommen und nicht für eine spätere Verwendung aufbewahrt werden.

Die Filmtabletten sollten einmal täglich, vorzugsweise immer zur gleichen Tageszeit, eingenommen werden und können auf nüchternen Magen oder mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kombination mit anderen Eisenchelat-Therapien, da die Sicherheit solcher Kombinationen nicht belegt ist (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Nierenfunktion

Deferasirox wurde nur bei Patienten untersucht, deren Ausgangswert des Serumkreatininspiegels innerhalb des altersentsprechenden Normalbereichs lag.

Während der klinischen Studien traten bei etwa 36% der Patienten Erhöhungen des Serumkreatinins von > 33% bei  $\geq 2$  aufeinander folgenden Bestimmungen auf. Sie lagen manchmal über dem oberen Normalwert. Diese Erhöhungen waren dosisabhängig. Bei etwa zwei Drittel der Patienten mit einem Anstieg des Serumkreatinins fiel der Spiegel ohne Dosisanpassung wieder unter den Wert von 33%. Beim verbleibenden Drittel sprach der erhöhte Serumkreatininspiegel nicht immer auf eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung an. In manchen Fällen wurde nach einer Dosisreduktion nur eine Stabilisierung der Serumkreatininwerte beobachtet. Bei der Anwendung von Deferasirox nach Markteinführung wurden Fälle von akutem Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In einigen nach der Markteinführung berichteten Fällen führte die Verschlechterung der Nierenfunktion zu einem Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer vorübergehenden oder andauernden Dialyse.

Die Gründe für die Anstiege des Serumkreatinins sind noch nicht geklärt. Besondere Aufmerksamkeit sollte daher auf die Überwachung des Serumkreatininspiegels gelegt werden bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und bei Patienten, die hohe Dosen von Deferasirox und/oder niedrige Transfusionsraten (< 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat oder < 2 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen) erhalten. Obwohl in klinischen Studien kein Anstieg der renalen unerwünschten Ereignisse nach einer Steigerung der Dosierung von Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen über 30 mg/kg beobachtet wurde, kann ein erhöhtes Risiko für renale unerwünschte Ereignisse bei Filmtabletten bei Dosierungen über 21 mg/kg nicht ausgeschlossen werden.

Es wird empfohlen, den Serumkreatininspiegel vor Beginn der Therapie zweifach zu bestimmen.

**Der Serumkreatininspiegel, die Kreatinin-Clearance** (bestimmt mittels der Cockcroft-Gault- oder der MDRD-Formel bei Erwachsenen und mittels der Schwartz-Formel bei Kindern) und/oder Plasma-Cystatin-C-Spiegel **sollten vor Therapiebeginn, während des ersten Monats nach Beginn oder nach einer Änderung der Therapie mit Deferasirox (einschließlich Wechsel der Darreichungsform) wöchentlich und danach monatlich überprüft werden.** Patienten mit vorbestehenden Nierenschäden und Patienten, die Arzneimittel erhalten, die die Nierenfunktion beeinträchtigen, können ein erhöhtes Risiko für Komplikationen haben. Bei Patienten, bei denen Diarrhö oder Erbrechen auftritt, ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.



Es gab Berichte über das Auftreten von metabolischer Azidose während der Behandlung mit Deferasirox nach Markteinführung. Die Mehrzahl dieser Patienten hatte eine eingeschränkte Nierenfunktion, Nierentubulopathie (Fanconi-Syndrom) oder Durchfall, oder Erkrankungen, die mit einem Säure-Base-Ungleichgewicht als Komplikation einhergehen. Das Säure-Base-Gleichgewicht sollte, wenn klinisch angezeigt, bei diesen Patienten überwacht werden. Eine Unterbrechung der Behandlung mit Deferasirox sollte für Patienten, die eine metabolische Azidose entwickeln, in Betracht gezogen werden.

Fälle von schweren Formen der Nierentubulopathie (wie etwa das Fanconi-Syndrom) und Nierenversagen einhergehend mit Bewusstseinsveränderungen im Rahmen einer hyperammonämischen Enzephalopathie wurden bei mit Deferasirox behandelten Patienten – hauptsächlich bei Kindern- nach der Markteinführung berichtet. Es wird empfohlen, bei Patienten, die während der Behandlung mit Deferasirox Mylan ungeklärte Veränderungen des mentalen Zustands entwickeln, eine hyperammonämische Enzephalopathie in Betracht zu ziehen und die Ammoniakwerte zu bestimmen.

**Tabelle 3** Dosisanpassung und Unterbrechung der Therapie aufgrund der Überprüfung der Nierenfunktion

	Serumkreatinin		Kreatinin-Clearance
<b>Vor Therapiebeginn</b>	Zweimalig (2×)	und	Einmalig (1×)
<b>Kontraindiziert</b>			<b>&lt; 60 ml/min</b>
<b>Überprüfung</b>			
– Im ersten Monat nach Therapiebeginn oder nach Dosisanpassung (einschließlich Wechsel der Darreichungsform)	Wöchentlich	und	Wöchentlich
– Danach	Monatlich	und	Monatlich
<b>Reduktion der täglichen Dosis um 7 mg/kg/Tag</b> (Darreichungsform Filmtablette), falls folgende Nierenwerte bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet werden und nicht auf andere Ursachen zurückgeführt werden können			
Erwachsene Patienten	> 33% über dem Durchschnittswert vor Behandlungsbeginn	und	Verminderung < LLN* (< 90 ml/min)
Pädiatrische Patienten	> altersgerechter ULN**	und/oder	Verminderung < LLN* (< 90 ml/min)
<b>Nach Dosisreduktion ist die Behandlung zu unterbrechen, falls</b>			
Erwachsene und pädiatrische Patienten	Wert bleibt > 33% über dem Durchschnittswert vor Behandlungsbeginn	und/oder	Verminderung < LLN* (< 90 ml/min)
* unterer Wert des Normbereichs ( <i>lower limit of the normal range</i> )			
** oberer Wert des Normbereichs ( <i>upper limit of the normal range</i> )			

Nach einer Unterbrechung kann die Behandlung in Abhängigkeit von den individuellen klinischen Umständen wieder aufgenommen werden.

Eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung kann auch beim Auftreten von abnormen Werten der tubulären Marker und/oder soweit klinisch angezeigt in Erwägung gezogen werden:

- Proteinurie (Untersuchungen sollten vor Therapiebeginn und danach monatlich durchgeführt werden)
- Glukosurie bei nicht-diabetischen Patienten und erniedrigte Serumspiegel von Kalium, Phosphat, Magnesium oder Harnsäure, Phosphaturie, Aminoazidurie (bei Bedarf überwachen).

Eine renale Tubulopathie wurde hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen mit einer Beta-Thalassämie berichtet, die mit Deferasirox Mylan behandelt wurden.

Patienten sollten an einen Nierenspezialisten überwiesen werden und weitere spezielle Untersuchungen (wie z. B. Nierenbiopsie) können in Erwägung gezogen werden, falls trotz Dosisreduktion und Unterbrechung der Behandlung folgende Ereignisse auftreten:

- Serumkreatinin bleibt signifikant erhöht und
- dauerhaft abnorme Werte eines anderen Markers der Nierenfunktion (z. B. Proteinurie, Fanconi-Syndrom).

### Leberfunktion

Bei Patienten, die mit Deferasirox behandelt wurden, wurden erhöhte Leberwerte beobachtet. Nach der Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Deferasirox behandelt wurden, Fälle von Leberversagen, einige mit tödlichem Ausgang, berichtet. Schwere Formen einhergehend mit Bewusstseinsveränderungen im Rahmen einer hyperammonämischen Enzephalopathie können bei mit Deferasirox behandelten Patienten, insbesondere bei Kindern, auftreten. Es wird empfohlen, bei Patienten, die während der Behandlung mit Deferasirox Mylan ungeklärte Veränderungen des mentalen Zustands entwickeln, eine hyperammonämische Enzephalopathie in Betracht zu ziehen und die Ammoniakwerte zu bestimmen. Bei Patienten, die unter einem Flüssigkeitsverlust (wie Durchfall oder Erbrechen) leiden, insbesondere bei akut erkrankten Kindern, sollte auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. Die meisten Berichte von Leberversagen betrafen Patienten mit schweren Begleiterkrankungen, einschließlich vorbestehender chronischer Lebererkrankungen (inklusive Leberzirrhose und Hepatitis C) sowie Multiorganversagen. Die Rolle von Deferasirox als ein mitwirkender oder verstärkender Faktor kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird empfohlen, Serumtransaminasen, Bilirubin und alkalische Phosphatase vor Behandlungsbeginn, alle 2 Wochen innerhalb des ersten Monats und danach monatlich zu überprüfen. Tritt ein anhaltender und progressiver Anstieg der Serumtransaminasen auf, der sich nicht auf andere Ursachen zurückführen lässt, sollte die Behandlung mit Deferasirox unterbrochen werden. Nachdem die Ursache der pathologischen Werte der Leberfunktionstests geklärt ist oder nach deren Normalisierung, kann eine vorsichtige Wiederaufnahme der Behandlung mit einer niedrigeren Dosis, gefolgt von einer allmählichen Dosissteigerung, in Erwägung gezogen werden.

Deferasirox Mylan wird bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen (Child-Pugh-Klasse C, siehe Abschnitt 5.2).

**Tabelle 4** Zusammenfassung des empfohlenen Sicherheits-Monitorings

<b>Untersuchung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Serumkreatinin	Vor Beginn der Therapie zweifach. Wöchentlich während des ersten Behandlungsmonats oder nach Dosisänderung (einschließlich Wechsel der Darreichungsform). Danach monatlich.
Kreatinin-Clearance und/oder Plasma-Cystatin-C	Vor Beginn der Therapie. Wöchentlich während des ersten Behandlungsmonats oder nach Dosisänderung (einschließlich Wechsel der Darreichungsform). Danach monatlich.
Proteinurie	Vor Beginn der Therapie. Danach monatlich.
Andere Marker der renalen Tubulusfunktion (wie z. B. Glukosurie bei nicht-diabetischen Patienten, erniedrigte Serumspiegel von Kalium, Phosphat, Magnesium oder Harnsäure, Phosphaturie, Aminoazidurie)	Bei Bedarf.
Serumtransaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase	Vor Beginn der Therapie. Alle 2 Wochen während des ersten Behandlungsmonats. Danach monatlich.
Hörtest und augenärztliche Untersuchung	Vor Beginn der Therapie. Danach jährlich.
Körpergewicht, Größe und sexuelle Entwicklung	Vor Beginn der Therapie. Jährlich bei pädiatrischen Patienten.

Bei Patienten mit einer geringen Lebenserwartung (z. B. myelodysplastisches Syndrom der Hoch-Risikogruppe), insbesondere wenn Begleiterkrankungen das Risiko von unerwünschten Ereignissen erhöhen könnten, kann der Nutzen von Deferasirox Mylan eingeschränkt und geringer sein als die Risiken. Deshalb wird die Behandlung dieser Patienten mit Deferasirox Mylan nicht empfohlen.

Wegen des häufigeren Auftretens von Nebenwirkungen (insbesondere Diarrhö) ist bei älteren Patienten erhöhte Vorsicht geboten.

Daten von Kindern mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie sind sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Als Folge davon, sollte eine Therapie mit Deferasirox Mylan engmaschig überwacht werden, um Nebenwirkungen zu erfassen und die Eisenbeladung bei Kinder und Jugendlichen zu beobachten. Bevor Kinder mit schwerer Eisenüberladung mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie mit Deferasirox Mylan behandelt werden, sollte der Arzt zusätzlich beachten, dass die Konsequenzen der Langzeitbehandlung in diesen Patienten bisher nicht bekannt sind.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bei Patienten, einschließlich Kindern und Jugendlichen, die Deferasirox erhielten, wurden Ulzerationen und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt berichtet. Bei einigen Patienten wurden multiple Ulzera beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es gab Berichte von Ulzera mit einhergehender Magen-Darm-Perforation. Es liegen ebenfalls Berichte über gastrointestinale Hämorrhagien mit letalem Ausgang vor, vor allem bei älteren Patienten mit hämatologischen malignen Erkrankungen und/oder niedriger Thrombozytenzahl. Ärzte und Patienten sollten aufmerksam auf Anzeichen und Symptome von gastrointestinalen Ulzera und Blutungen während einer Behandlung mit Deferasirox Mylan achten. Im Falle einer gastrointestinalen Ulzeration oder Blutung sollte Deferasirox Mylan abgesetzt werden und eine zusätzliche Untersuchung und Behandlung muss umgehend eingeleitet

werden. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die Deferasirox Mylan zusammen mit Substanzen, die ein bekanntes ulzerogenes Potenzial besitzen, einnehmen, wie z. B. NSAIDs, Kortikosteroide oder orale Bisphosphonate, sowie bei Patienten, die Antikoagulantien erhalten, und bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter 50.000/mm<sup>3</sup> ( $50 \times 10^9/l$ , siehe Abschnitt 4.5).

### Erkrankungen der Haut

Unter der Behandlung mit Deferasirox Mylan können Hautausschläge auftreten. Die Ausschläge bilden sich in den meisten Fällen spontan zurück. Wenn eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich ist, kann eine erneute Behandlung nach Rückbildung der Hautausschläge mit einer niedrigeren Dosis, gefolgt von einer allmählichen Dosissteigerung, in Erwägung gezogen werden. In schweren Fällen kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit einer kurzzeitigen Gabe oraler Steroide kombiniert werden. Es wurden schwere kutane Nebenwirkungen (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, berichtet. Falls der Verdacht auf eine SCAR besteht, sollte Deferasirox Mylan sofort abgesetzt und die Behandlung nicht wieder aufgenommen werden. Bei der Verschreibung sollten Patienten über Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen informiert werden und sie sollten engmaschig überwacht werden.

### Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurden Fälle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Anaphylaxie und Angioödem) berichtet bei Patienten, die Deferasirox angewendet haben. Dabei traten die Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des ersten Monats der Behandlung auf (siehe Abschnitt 4.8). Wenn solche Reaktionen auftreten, sollte Deferasirox Mylan abgesetzt und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Die Behandlung mit Deferasirox sollte bei Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeitsreaktion aufgetreten ist, wegen des Risikos eines anaphylaktischen Schocks nicht wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

### Seh- und Hörvermögen

Hörstörungen (vermindertes Hörvermögen) und Sehstörungen (Linsentrübungen) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Ein Hörtest und eine augenärztliche Untersuchung (einschließlich Spiegelung des Augenhintergrunds) werden vor Einleitung der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen (alle 12 Monate) empfohlen. Beim Auftreten von Störungen während der Behandlung kann eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung erwogen werden.

### Erkrankungen des Blutes

Es gibt Berichte nach der Markteinführung über das Auftreten von Leukopenien, Thrombozytopenien oder Panzytopenien (bzw. einer Verschlechterung dieser Zytopenien) und von verschlimmerten Anämien bei Patienten, die mit Deferasirox behandelt wurden. Die meisten dieser Patienten hatten vorbestehende hämatologische Erkrankungen, die häufig mit einem Knochenmarksversagen einhergehen. Allerdings kann eine mitverursachende oder verstärkende Rolle nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die eine ungeklärte Zytopenie entwickeln, sollte eine Unterbrechung der Behandlung erwogen werden.

### Andere Hinweise

Es wird eine monatliche Bestimmung des Serumferritins empfohlen, um das Ansprechen des Patienten auf die Therapie festzustellen und eine Überchelierung zu verhindern (siehe Abschnitt 4.2). Eine Dosisreduktion oder eine engmaschige Überwachung der Nieren- und Leberfunktion und der Serumferritinspiegel in Behandlungsphasen mit hohen Dosen, und wenn der Serumferritinspiegel nahe am Zielbereich liegt, wird empfohlen. Wenn das Serumferritin dauerhaft unter 500 µg/l (bei transfusionsbedingter Eisenüberladung) oder unter 300 µg/l (bei nicht-transfusionsabhängigen

Thalassämie-Syndromen) fällt, sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Die Ergebnisse der Bestimmungen von Serumkreatinin, Serumferritin und Serumtransaminasen sollten festgehalten und regelmäßig auf Trends untersucht werden.

In zwei klinischen Studien wurden Wachstum und sexuelle Entwicklung von pädiatrischen Patienten, die bis zu 5 Jahre mit Deferasirox behandelt wurden, nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.8). Jedoch sollten als allgemeine Vorsichtsmaßnahme bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung Körpergewicht, Größe und sexuelle Entwicklung vor Beginn der Therapie und in regelmäßigen Abständen (alle 12 Monate) überprüft werden.

Kardiale Dysfunktion ist eine bekannte Komplikation der schweren Eisenüberladung. Die kardiale Funktion sollte bei Patienten mit schwerer Eisenüberladung während einer Langzeitbehandlung mit Deferasirox Mylan überprüft werden.

#### Natrium-Gehalt

Deferasirox Mylan enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Sicherheit von Deferasirox in Kombination mit anderen Eisenchelatoren ist nicht belegt. Deshalb darf es nicht mit anderen Eisenchelat-Therapien kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Die  $C_{\max}$  von Deferasirox-Filtabletten war bei Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit (um 29%) erhöht. Deferasirox Mylan Filtabletten können entweder auf nüchternen Magen oder mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden, vorzugsweise immer zur gleichen Tageszeit (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Wirkstoffe, die die systemische Bioverfügbarkeit von Deferasirox Mylan verringern können

Der Metabolismus von Deferasirox ist abhängig von UGT-Enzymen. In einer Studie an gesunden Probanden resultierte die gleichzeitige Gabe von Deferasirox (Einzeldosis von 30 mg/kg als Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) und dem starken UGT-Induktor Rifampicin (wiederholte Gabe von 600 mg/Tag) in einem Abfall der Deferasirox-Verfügbarkeit um 44% (90%-KI: 37% – 51%). Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox Mylan mit starken UGT-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Ritonavir) zu einer Verminderung der Wirksamkeit von Deferasirox Mylan führen. Das Serumferritin des Patienten sollte während und nach der Kombination überprüft und die Dosis von Deferasirox Mylan bei Bedarf angepasst werden.

In einer mechanistischen Studie zur Bestimmung des Anteils der enterohepatischen Wiederaufnahme verringerte Colestyramin signifikant die Bioverfügbarkeit von Deferasirox (siehe Abschnitt 5.2).

#### Wechselwirkungen mit Midazolam und anderen Wirkstoffen, die über CYP3A4 metabolisiert werden

In einer Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Midazolam (ein CYP3A4-Untersuchungssubstrat) zu einer Abnahme der Exposition von Midazolam um 17% (90%-KI: 8% – 26%). Klinisch kann dieser Effekt möglicherweise stärker ausgeprägt sein. Daher ist wegen einer möglichen Abnahme der Wirksamkeit Vorsicht geboten, wenn Deferasirox mit Substanzen kombiniert wird, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Ciclosporin, Simvastatin, hormonelle Kontrazeptiva, Bepridil, Ergotamin).

## Wechselwirkungen mit Repaglinid und anderen Wirkstoffen, die über CYP2C8 metabolisiert werden

In einer Studie an gesunden Probanden wurden durch die gleichzeitige Gabe von Deferasirox als einem gemäßigten CYP2C8-Inhibitor (täglich 30 mg/kg als Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) mit Repaglinid, einem CYP2C8-Substrat, gegeben als Einzeldosis von 0,5 mg, die AUC von Repaglinid um das 2,3-Fache (90%-KI [2,03–2,63]) bzw. die  $C_{\max}$  um das 1,6-Fache (90%-KI [1,42–1,84]) erhöht. Da die Wechselwirkung nicht mit höheren Dosierungen als 0,5 mg für Repaglinid ermittelt wurde, sollte die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox mit Repaglinid vermieden werden. Wenn die Kombination notwendig zu sein scheint, sollten ein sorgfältiges klinisches Monitoring und die Überwachung der Glukosespiegel durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Wechselwirkung zwischen Deferasirox und anderen CYP2C8-Substraten wie Paclitaxel kann nicht ausgeschlossen werden.

## Wechselwirkungen mit Theophyllin und anderen Wirkstoffen, die über CYP1A2 metabolisiert werden

In einer Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von Deferasirox als ein CYP1A2-Inhibitor (wiederholte Gabe von 30 mg/kg/Tag als Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) und dem CYP1A2-Substrat Theophyllin (Einzeldosis von 120 mg) zu einem Anstieg der AUC von Theophyllin um 84% (90%-KI: 73% bis 95%). Die  $C_{\max}$  war nach einer Einzeldosis nicht beeinträchtigt, allerdings wird erwartet, dass ein Anstieg der  $C_{\max}$  von Theophyllin bei dauerhafter Gabe eintritt. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox mit Theophyllin nicht empfohlen. Falls Deferasirox und Theophyllin gleichzeitig angewendet werden, sollten die Überwachung der Theophyllin-Konzentration und eine Dosisreduktion von Theophyllin in Betracht gezogen werden. Eine Wechselwirkung zwischen Deferasirox und anderen CYP1A2-Substraten kann nicht ausgeschlossen werden. Für Substanzen, die hauptsächlich durch CYP1A2 metabolisiert werden und einen engen therapeutischen Index besitzen (z. B. Clozapin, Tizanidin), gelten die gleichen Empfehlungen wie für Theophyllin.

## Weitere Informationen

Die gleichzeitige Gabe von Deferasirox und aluminiumhaltigen Antazida wurde nicht systematisch untersucht. Obwohl Deferasirox eine geringere Affinität zu Aluminium hat als zu Eisen, wird nicht empfohlen, Deferasirox-Tabletten zusammen mit aluminiumhaltigen Antazida einzunehmen.

Die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox und Substanzen mit bekanntem ulzerogenem Potenzial, wie NSAIDs (einschließlich Acetylsalicylsäure in hohen Dosen), Kortikosteroiden oder oralen Bisphosphonaten, kann das Risiko einer gastrointestinalen Toxizität erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox und Antikoagulantien kann auch das gastrointestinale Blutungsrisiko erhöhen. Es ist eine engmaschige klinische Überwachung erforderlich, wenn Deferasirox mit diesen Substanzen kombiniert wird.

Die gleichzeitige Gabe von Deferasirox und Busulfan ergab eine erhöhte Busulfan-Exposition (AUC), jedoch ist der Mechanismus dieser Wechselwirkung unklar. Falls möglich, sollte die Pharmakokinetik (AUC, Clearance) einer Busulfan-Testdosis ermittelt werden, um eine Dosisanpassung zu ermöglichen.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Für Deferasirox liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei maternaltoxischen Dosen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Zur Vorsicht wird empfohlen, Deferasirox Mylan während der Schwangerschaft nicht zu verwenden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Deferasirox Mylan kann die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva herabsetzen (siehe Abschnitt 4.5). Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Deferasirox Mylan behandelt werden, wird empfohlen, zusätzliche oder alternative nicht-hormonale Methoden der Schwangerschaftsverhütung anzuwenden.

#### Stillzeit

In Tierstudien ist Deferasirox rasch und in erheblichem Ausmaß in die Muttermilch übergetreten. Es wurden keine Auswirkungen auf die Nachkommen beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob Deferasirox beim Menschen in die Muttermilch übertritt.

Während der Einnahme von Deferasirox Mylan wird empfohlen, nicht zu stillen.

#### Fertilität

Beim Menschen sind keine Fertilitätsdaten vorhanden. Bei Tieren wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Deferasirox Mylan hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten mit Schwindel, der gelegentlich als Nebenwirkung auftritt, sollten vorsichtig sein, wenn sie am Verkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen (siehe Abschnitt 4.8).

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Als häufigste Nebenwirkungen während der Langzeitbehandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten in klinischen Studien, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen durchgeführt wurden, wurden gastrointestinale Beschwerden (hauptsächlich Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Bauchschmerzen) und Hautausschlag beobachtet. Diarrhö wird bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren und bei älteren Patienten häufiger berichtet. Diese Reaktionen sind dosisabhängig, meist leicht bis mittelschwer ausgeprägt, im Allgemeinen vorübergehend und bilden sich auch unter fortdauernder Behandlung meistens zurück.

In den klinischen Studien traten dosisabhängige Erhöhungen des Serumkreatininspiegels bei etwa 36% der Patienten auf, wobei diese meistens innerhalb des Normalwerts lagen. Abnahmen der mittleren Kreatinin-Clearance-Werte wurden bei erwachsenen und pädiatrischen Beta-Thalassämie-Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung während des ersten Behandlungsjahres beobachtet. Es gibt jedoch Hinweise, dass es zu keinen weiteren Abnahmen in den darauffolgenden Behandlungsjahren kommt. Erhöhungen der Lebertransaminasen wurden berichtet. Es wird empfohlen, das Sicherheits-Monitoring von Nieren- und Leberwerten einzuplanen. Hörstörungen (vermindertes Hörvermögen) und Sehstörungen (Linsentrübungen) treten gelegentlich auf und jährliche Untersuchungen werden ebenfalls empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von Deferasirox Mylan berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind gemäß den folgenden Kategorien aufgelistet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 5: Nebenwirkungen

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Nicht bekannt:	Panzytopenie <sup>1</sup> , Thrombozytopenie <sup>1</sup> , verschlimmerte Anämie <sup>1</sup> , Neutropenie <sup>1</sup>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Nicht bekannt:	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Angioödem) <sup>1</sup>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Nicht bekannt:	Metabolische Azidose <sup>1</sup>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Gelegentlich:	Angstzustände, Schlafstörungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig:	Kopfschmerz
Gelegentlich:	Schwindel
<b>Augenerkrankungen</b>	
Gelegentlich:	Katarakt, Makulopathie
Selten:	Entzündung des Sehnervs
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Gelegentlich:	Taubheit
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Gelegentlich:	Laryngeale Schmerzen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig:	Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Blähungen, Dyspepsie
Gelegentlich:	Gastrointestinale Blutungen, Magenulkus (einschließlich multipler Ulzera), Zwölffingerdarmgeschwür, Gastritis
Selten:	Ösophagitis
Nicht bekannt:	Gastrointestinale Perforation <sup>1</sup> , akute Pankreatitis <sup>1</sup>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig:	Erhöhte Transaminasen
Gelegentlich:	Hepatitis, Cholelithiasis
Nicht bekannt:	Leberversagen <sup>1,2</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig:	Hautausschlag, Juckreiz
Gelegentlich:	Pigmentierungsstörung
Selten:	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Nicht bekannt:	Stevens-Johnson-Syndrom <sup>1</sup> , Hypersensitivitätsvaskulitis <sup>1</sup> , Urtikaria <sup>1</sup> , Erythema multiforme <sup>1</sup> , Alopezie <sup>1</sup> , toxische epidermale Nekrolyse (TEN) <sup>1</sup>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Sehr häufig:	Erhöhtes Serumkreatinin
Häufig:	Proteinurie
Gelegentlich:	Renal-tubuläre Störung <sup>2</sup> (erworbenes Fanconi-Syndrom), Glukosurie
Nicht bekannt:	Akutes Nierenversagen <sup>1,2</sup> , tubulointerstitielle Nephritis <sup>1</sup> , Nephrolithiasis <sup>1</sup> , renale tubuläre Nekrose <sup>1</sup>



## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Fieber, Ödeme, Müdigkeit

- <sup>1</sup> Nebenwirkungen, die bei der Anwendung nach der Markteinführung berichtet wurden. Sie stammen aus der Spontanerfassung, bei der es nicht immer möglich ist, verlässliche Häufigkeiten anzugeben oder einen kausalen Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels herzustellen.
- <sup>2</sup> Schwere Formen einhergehend mit Bewusstseinsveränderungen im Rahmen einer hyperammonämischen Enzephalopathie wurden berichtet.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gallensteine und damit verbundene Gallenerkrankungen wurden bei etwa 2% der Patienten berichtet. Ein Anstieg der Lebertransaminasen wurde als Nebenwirkung bei 2% der Patienten berichtet. Eine auf Hepatitis hinweisende Transaminasenerhöhung auf mehr als den 10fachen oberen Normalwert ist gelegentlich (0,3%) aufgetreten. Bei der Anwendung nach der Markteinführung wurde unter der Therapie mit Deferasirox Lebersversagen, manchmal mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Nach Markteinführung gab es Berichte über das Auftreten von metabolischer Azidose. Die Mehrzahl dieser Patienten hatte eine eingeschränkte Nierenfunktion, Nierentubulopathie (Fanconi-Syndrom) oder Durchfall, oder Erkrankungen, die mit einem Säure-Base-Ungleichgewicht als Komplikation einhergehen (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden Fälle von schwerer akuter Pankreatitis ohne dokumentierten zugrundeliegenden Zustand der Galle beobachtet. Wie bei anderen Eisenchelator-Therapien gab es auch unter der Behandlung mit Deferasirox gelegentlich Berichte über einen Hörverlust im hohen Frequenzbereich und Linsentrübung (frühe Katarakte) (siehe Abschnitt 4.4).

### Kreatinin-Clearance bei transfusionsbedingter Eisenüberladung

In einer retrospektiven Meta-Analyse von 2.102 erwachsenen und pädiatrischen Beta-Thalassämie-Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung, die in zwei randomisierten klinischen Studien und vier offenen Studien mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bis zu einer Dauer von fünf Jahren behandelt wurden, wurde während des ersten Behandlungsjahres eine mittlere Abnahme der Kreatinin-Clearance von 13,2% (95%-KI: -14,4% bis -12,1%; n = 935) bei erwachsenen Patienten und 9,9% (95%-KI: -11,1% bis -8,6%; n = 1,142) bei pädiatrischen Patienten beobachtet. Bei 250 Patienten, die bis zu fünf Jahre lang nachbeobachtet wurden, wurde keine weitere Abnahme der mittleren Kreatinin-Clearance-Werte beobachtet.

### Klinische Studien bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen

In einer einjährigen Studie bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen und Eisenüberladung (Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag) waren Diarrhö (9,1%), Hautausschlag (9,1%) und Übelkeit (7,3%) die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Abnorme Werte des Serumkreatinins und der Kreatinin-Clearance wurden bei 5,5% bzw. 1,8% der Patienten berichtet. Erhöhungen der Lebertransaminasen um mehr als das 2Fache gegenüber dem Ausgangswert und um das 5Fache über dem Normalwert wurden bei 1,8% der Patienten berichtet.

### Kinder und Jugendliche

In zwei klinischen Studien wurden Wachstum und sexuelle Entwicklung von pädiatrischen Patienten, die bis zu 5 Jahre mit Deferasirox behandelt wurden, nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4).

Diarrhö wird bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren häufiger berichtet als bei älteren Patienten.

Eine renale Tubulopathie wurde hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen mit einer Beta-Thalassämie berichtet, die mit Deferasirox behandelt wurden. Berichten nach der Markteinführung zufolge trat die Mehrzahl der Fälle von metabolischer Azidose bei Kindern im Zusammenhang mit einem Fanconi-Syndrom auf.

Akute Pankreatitis wurde insbesondere bei Kindern und Jugendlichen berichtet.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Frühe Anzeichen einer akuten Überdosierung sind gastrointestinale Symptome wie Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Es wurden Leber- und Nierenfunktionsstörungen berichtet, einschließlich Fälle von erhöhten Leberenzym- und Kreatininwerten, die sich nach Behandlungsabbruch wieder normalisierten. Eine fälschlicherweise verabreichte Einzeldosis von 90 mg/kg führte zum Fanconi-Syndrom, das sich nach der Behandlung auflöste.

Es gibt kein spezifisches Antidot zu Deferasirox. Für die Behandlung einer Überdosierung sind Standardmaßnahmen und, soweit medizinisch sinnvoll, eine symptomatische Behandlung angezeigt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Eisen-Chelatbildner, ATC-Code: V03AC03

#### Wirkmechanismus

Deferasirox ist ein oral wirksamer Chelator mit hoher Selektivität für dreiwertiges Eisen. Es handelt sich um einen dreiarmligen Liganden, der mit hoher Affinität Eisen im Verhältnis 2:1 bindet. Deferasirox fördert die Ausscheidung von Eisen, vorwiegend über die Fäzes. Deferasirox hat eine geringe Affinität zu Zink und Kupfer und verursacht keine dauerhaft niedrigen Serumspiegel dieser Metalle.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

In einer Studie zum Metabolismus des Eisengleichgewichts bei erwachsenen Thalassämie-Patienten mit Eisenüberladung bewirkte Deferasirox in täglichen Dosen von 10, 20 und 40 mg/kg (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) eine Nettoausscheidung von 0,119, 0,329 und 0,445 mg Fe/kg Körpergewicht/Tag.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien zur Wirksamkeit wurden mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen durchgeführt. Im Vergleich zur Darreichungsform Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist die Dosis der Deferasirox-Filmtabletten um 30 % geringer als die Dosis der Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, gerundet auf die nächste ganze Zahl an Tabletten (siehe Abschnitt 5.2).

Deferasirox wurde bei 411 erwachsenen Patienten (Alter  $\geq 16$  Jahre) und 292 pädiatrischen Patienten (2 bis  $< 16$  Jahre) mit Eisenüberladung auf Grund von Bluttransfusionen untersucht. Von den pädiatrischen Patienten waren 52 zwischen 2 und 5 Jahre alt. Die zu Grunde liegenden Erkrankungen, die Bluttransfusionen erforderlich machten, schlossen Beta-Thalassämie, Sichelzellanämie und andere angeborene oder erworbene Anämien (myelodysplastische Syndrome, Diamond-Blackfan-Syndrom, aplastische Anämie und andere sehr seltene Anämien) ein.

Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Beta-Thalassämie und häufigen Transfusionen führte die tägliche Behandlung mit der Deferasirox-Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der Dosierung 20 und 30 mg/kg während eines Jahres zur Abnahme der Indikatoren für das Gesamtkörpereisen; die Eisenkonzentration in der Leber nahm durchschnittlich um 0,4 bzw. 8,9 mg Fe/g Leber (Trockengewicht der Biopsie) ab, und das Serumferritin um durchschnittlich 36 bzw. 926 µg/l. Bei den gleichen Dosierungen betrug der Quotient Eisenausscheidung : Eisenzufuhr 1,02 (Hinweis auf ausgeglichene Eisenbilanz) bzw. 1,67 (Hinweis auf Eisnelimination). Deferasirox bewirkte bei Patienten mit anderen Anämien und Eisenüberladung ein vergleichbares Ansprechen. Tägliche Dosen von 10 mg/kg (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) über ein Jahr konnten die Eisenkonzentration in der Leber und die Serumferritinspiegel aufrecht erhalten und bewirkten eine ausgeglichene Eisenbilanz bei Patienten mit unregelmäßigen oder Austausch-Transfusionen. Monatlich bestimmtes Serumferritin spiegelte Veränderungen der Eisenkonzentration in der Leber wider. Dies deutet darauf hin, dass der Verlauf des Serumferritins zur Überwachung des Ansprechens auf die Therapie verwendet werden kann. Begrenzte klinische Daten (29 Patienten mit normaler Herzfunktion zu Behandlungsbeginn) mit MRT deuten darauf hin, dass die Behandlung mit 10 – 30 mg/kg/Tag Deferasirox (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) über ein Jahr auch den Eisenspiegel im Herz senken kann (MRT T2\* stieg durchschnittlich von 18,3 auf 23,0 Millisekunden).

Die primäre Auswertung der pivotalen Vergleichsstudie an 586 Patienten mit Beta-Thalassämie und transfusionsbedingter Eisenüberladung zeigte bei der Analyse der gesamten Patientenpopulation keine Nicht-Unterlegenheit von Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Vergleich zu Deferoxamin. In einer nachträglichen Analyse dieser Studie zeigte sich, dass in der Subgruppe von Patienten mit einer Lebereisenkonzentration  $\geq 7$  mg Fe/g Trockengewicht, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (20 und 30 mg/kg) oder Deferoxamin (35 bis  $\geq 50$  mg/kg) behandelt wurden, die Nicht-Unterlegenheitskriterien erreicht wurden. Bei Patienten mit einer Lebereisenkonzentration  $< 7$  mg Fe/g Trockengewicht, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (5 und 10 mg/kg) oder Deferoxamin (20 bis 35 mg/kg) behandelt wurden, wurde die Nicht-Unterlegenheit jedoch nicht bestätigt auf Grund des Ungleichgewichts in der Dosierung der beiden Chelatoren. Dieses Ungleichgewicht trat auf, weil Patienten unter Deferoxamin auf ihrer Dosierung vor Beginn der Studie bleiben konnten, selbst wenn diese höher war als die im Studienprotokoll festgelegte Dosis. An dieser pivotalen Studie nahmen 56 Patienten unter 6 Jahren teil, von denen 28 Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhielten.

In den präklinischen und klinischen Studien zeigte sich, dass Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen so effektiv wie Deferoxamin sein können, wenn sie in einem Dosisverhältnis von 2:1 angewendet werden (d. h. eine Dosis von Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen entspricht numerisch der Hälfte der Deferoxamin-Dosis). Bei Deferasirox-Filtabletten kann ein Dosisverhältnis von 3:1 in Betracht gezogen werden (d. h. eine Dosis von Deferasirox-Filtabletten entspricht numerisch einem Drittel der Deferoxamin-Dosis). Diese Dosisempfehlung wurde jedoch nicht prospektiv in den klinischen Studien untersucht.

Weiterhin wurde mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der Dosierung bis zu 20 und 30 mg/kg bei Patienten mit verschiedenen seltenen Anämien oder Sichelzellerkrankung und einer Lebereisenkonzentration  $\geq 7$  mg Fe/g Trockengewicht eine Reduktion des Lebereisengehalts und des Serumferritins wie bei Patienten mit Beta-Thalassämie erzielt.

Eine placebokontrollierte randomisierte Studie wurde an 225 Patienten mit Niedrig-Risiko-MDS (Low/Int-1-Risiko) und transfusionsbedingter Eisenüberladung durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass es einen positiven Einfluss von Deferasirox auf das ereignisfreie Überleben (EFS, ein zusammengesetzter Endpunkt einschließlich nicht tödlicher Herz- oder Leberereignisse) und den Serumferritinspiegel gibt. Das Sicherheitsprofil entsprach früheren Studien mit erwachsenen MDS-Patienten.

In einer 5-jährigen Beobachtungsstudie, bei der 267 Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren (bei Einschluss in die Studie) mit transfusionsbedingter Häm siderose Deferasirox erhielten, gab es bei Kindern im Alter von 2 bis < 6 Jahren im Vergleich zur Gesamtpopulation der Erwachsenen und der älteren Kinder und Jugendlichen keine klinisch bedeutsamen Unterschiede beim Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Deferasirox. Eingeschlossen sind dabei Erhöhungen des Serumkreatinins von > 33%, die zusätzlich bei  $\geq 2$  aufeinander folgenden Bestimmungen über dem Normalwert lagen, bei 3,1 % der Patienten und die Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) um das 5-Fache über dem Normalwert bei 4,3 % der Patienten. Einzelne Fälle von Erhöhung der ALT und der Aspartat-Aminotransferase wurden bei 20,0 % bzw. 8,3 % der 145 Patienten berichtet, die die Studie abgeschlossen haben.

In einer Studie, in der die Sicherheit von Deferasirox-Filmtabletten und von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen untersucht wurde, wurden 173 erwachsene und pädiatrische Patienten mit transfusionsabhängiger Thalassämie oder myelodysplastischem Syndrom 24 Wochen lang behandelt. Ein vergleichbares Sicherheitsprofil für die Filmtabletten und die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wurde beobachtet.

Eine offene, 1:1 randomisierte Studie wurde an 224 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit transfusionsbedingter Anämie und Eisenüberladung durchgeführt, um die Therapietreue, die Wirksamkeit und Sicherheit der Deferasirox-Granulat-Formulierung im Vergleich zur Formulierung der Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu untersuchen. Die Mehrheit der Patienten (142; 63,4 %) in der Studie hatte Beta-Thalassämie major, 108 (48,2 %) Patienten waren vorher noch nicht mit einer Eisenchelat-Therapie behandelt worden (medianes Alter 2 Jahre, 92,6 % im Alter von 2 bis < 10 Jahren) und 116 (51,8 %) waren mit einer Eisenchelat-Therapie vorbehandelt (medianes Alter 7,5 Jahre, 71,6 % im Alter von 2 bis < 10 Jahren), von denen 68,1 % vorher Deferasirox erhalten hatten. In der Primäranalyse, die mit Eisenchelat-Therapie-naiven Patienten nach 24 Wochen Behandlung durchgeführt wurde, war die Therapieeinhaltungsr ate 84,26 % im Arm mit der Deferasirox-Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bzw. 86,84 % im Deferasirox Granulat-Arm, ohne statistisch signifikanten Unterschied. Ebenso gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den mittleren Veränderungen der Serumferritin (SF)-Werte (-171,52  $\mu\text{g/l}$  [95 %-KI: -517,40 bis 174,36] für die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [ST] und 4,84  $\mu\text{g/l}$  [95 %-KI: -333,58 bis 343,27] für die Granulat-Formulierung, Differenz zwischen den Mittelwerten [Granulat – ST] 176,36  $\mu\text{g/l}$  [95 %-KI: -129,00 bis 481,72], zweiseitiger p-Wert = 0,25). Das Ergebnis der Studie war, dass Therapietreue und Wirksamkeit zwischen den Armen mit Deferasirox-Granulat und Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu verschiedenen Zeitpunkten (24 und 48 Wochen) nicht unterschiedlich waren. Das Sicherheitsprofil der Darreichungsformen Granulat und Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen war insgesamt vergleichbar.

Bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen und Eisenüberladung wurde die Behandlung mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einer randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Einjahresstudie bewertet. Die Studie verglich die Wirksamkeit von zwei verschiedenen Dosierungen von Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Startdosis von 5 und 10 mg/kg/Tag, 55 Patienten in jedem Arm) mit dem passenden Placebo (56 Patienten). Die Studie schloss 145 Erwachsene und 21 pädiatrische Patienten ein. Der primäre Wirksamkeitsparameter war die Änderung der Lebereisenkonzentration (LIC) von Behandlungsbeginn nach 12 Monaten Behandlung. Einer der sekundären Wirksamkeitsparameter war die Änderung des Serumferritins zwischen Behandlungsbeginn und viertem Quartal. Bei einer Startdosis von 10 mg/kg/Tag führten Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zur Reduktion der Indikatoren für das Gesamtkörpereisen. Durchschnittlich reduzierte sich die Eisenkonzentration in der Leber um -3,80 mg Fe/g TG bei Patienten, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Startdosis 10 mg/kg/Tag) behandelt wurden, und erhöhte sich um 0,38 mg Fe/g TG bei Patienten, die mit Placebo ( $p < 0,001$ ) behandelt wurden. Durchschnittlich reduzierte sich Serumferritin um -222,0  $\mu\text{g/l}$  bei Patienten, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Startdosis 10 mg/kg/Tag) behandelt wurden, und erhöhte sich um 115  $\mu\text{g/l}$  bei Patienten, die mit Placebo ( $p < 0,001$ ) behandelt wurden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Deferasirox Filmtabletten zeigen eine höhere Bioverfügbarkeit im Vergleich zur Darreichungsform der Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Nach Anpassung der Stärke war die Darreichungsform der Filmtabletten (360 mg Stärke) vergleichbar mit Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (500 mg Stärke) hinsichtlich der mittleren Fläche unter der Kurve (AUC) der Plasmakonzentration im zeitlichen Verlauf im nüchternen Zustand.  $C_{\max}$  war um 30% erhöht (90% KI: 20,3% – 40,0%); eine Analyse der klinischen Exposition und Reaktion zeigte keinen Hinweis auf klinische relevante Effekte eines solchen Anstiegs.

### Resorption

Deferasirox (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) wird nach oraler Gabe mit einer durchschnittlichen Zeit von etwa 1,5 bis 4 Stunden bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels ( $t_{\max}$ ) resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit (AUC) von Deferasirox (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) beträgt etwa 70% im Vergleich zur intravenösen Gabe. Die absolute Bioverfügbarkeit der Darreichungsform Filmtablette wurde nicht bestimmt. Die Bioverfügbarkeit von Deferasirox-Filmtabletten war 36% höher als die der Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Eine Studie zur Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln, bei der gesunden Probanden die Filmtabletten im nüchternen Zustand, mit einer fettarmen (Fettgehalt < 10% der Kalorien) oder fettreichen (Fettgehalt > 50% der Kalorien) Mahlzeit gegeben wurden, zeigte, dass AUC und  $C_{\max}$  nach einer fettarmen Mahlzeit geringfügig abnahmen (um 11% bzw. 16%). Nach einer fettreichen Mahlzeit waren AUC und  $C_{\max}$  erhöht (um 18% bzw. 29%). Die  $C_{\max}$ -Anstiege infolge der Änderung der Darreichungsform und aufgrund des Einflusses einer fettreichen Mahlzeit können additiv sein; daher wird empfohlen, die Filmtabletten entweder auf nüchternen Magen oder mit einer leichten Mahlzeit einzunehmen.

### Verteilung

Deferasirox wird in hohem Maße (99%) an Plasmaproteine gebunden, fast ausschließlich an Serumalbumin, und hat ein geringes Verteilungsvolumen von ungefähr 14 l bei Erwachsenen.

### Biotransformation

Der Hauptstoffwechselweg von Deferasirox besteht in einer Glukuronidierung mit nachfolgender biliärer Ausscheidung. Es erfolgt wahrscheinlich eine Dekonjugation von Glukuroniden im Darm mit nachfolgender Reabsorption (entero-hepatischer Kreislauf). In einer klinischen Prüfung mit gesunden Freiwilligen führte die Einnahme von Colestyramin nach einer Einzeldosis Deferasirox zu einem Abfall der Bioverfügbarkeit von Deferasirox (AUC) um 45%.

Deferasirox wird hauptsächlich durch UGT1A1 und in geringerem Ausmaß durch UGT1A3 glukuronidiert. Der durch CYP450 katalysierte (oxidative) Metabolismus von Deferasirox ist beim Menschen gering (ca. 8%). *In vitro* wurde keine Hemmung des Deferasirox-Metabolismus durch Hydroxyharnstoff beobachtet.

### Elimination

Deferasirox und seine Metaboliten werden vorwiegend (84% der Dosis) in den Fäzes ausgeschieden. Die renale Exkretion von Deferasirox und seinen Metaboliten ist minimal (8% der Dosis). Die terminale Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) beträgt 8 bis 16 Stunden. Die Transportproteine MRP2 und MXR (BCRP) sind an der biliären Ausscheidung von Deferasirox beteiligt.

## Linearität/Nicht-Linearität

Die  $C_{\max}$  und  $AUC_{0-24h}$  von Deferasirox nehmen im Steady-State annähernd linear zur Dosis zu. Nach Mehrfachdosierung erhöhte sich die Exposition um den Kumulationsfaktor 1,3 bis 2,3.

## Besondere Patientengruppen

### *Pädiatrische Patienten*

Die Gesamtbioverfügbarkeit war bei Jugendlichen (12 bis  $\leq 17$  Jahre) und Kindern (2 bis  $< 12$  Jahre) nach einmaliger und mehrfacher Gabe von Deferasirox geringer als bei erwachsenen Patienten. Bei Kindern unter 6 Jahren war die Exposition ungefähr 50% geringer als bei Erwachsenen. Da individuell nach dem Ansprechen dosiert wird, sind keine klinischen Konsequenzen zu erwarten.

### *Geschlecht*

Frauen haben im Vergleich zu Männern eine leicht erniedrigte apparente Clearance (um 17,5%). Da individuell nach dem Ansprechen dosiert wird, sind keine klinischen Konsequenzen zu erwarten.

### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) wurde die Pharmakokinetik von Deferasirox nicht untersucht.

### *Nieren- und Leberfunktionsstörungen*

Das pharmakokinetische Verhalten von Deferasirox wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht. Die Pharmakokinetik von Deferasirox wurde durch Erhöhung der Lebertransaminasen bis zum 5Fachen des oberen Normwerts nicht beeinflusst.

In einer klinischen Studie, in der Einzeldosen von 20 mg/kg Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verwendet wurden, war der durchschnittliche Plasmaspiegel bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) bzw. mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung um 16% bzw. um 76% im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion erhöht. Die durchschnittliche  $C_{\max}$  von Deferasirox war bei Studienteilnehmern mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung um 22% erhöht. Die Bioverfügbarkeit war bei einem Studienteilnehmer mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) um das 2,8-Fache erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die wichtigsten Befunde waren Nephrotoxizität und Trübung der Augenlinse (Katarakt). Bei neugeborenen und jungen Tieren waren die Befunde ähnlich. Als hauptsächliche Ursache der Nephrotoxizität wird der Eisenmangel bei Tieren angesehen, die vorher nicht mit Eisen überladen waren.

*In-vitro*-Untersuchungen zur Genotoxizität waren negativ (Ames-Test, Chromosomen-Aberrations-Test), während Deferasirox in letalen Dosen *in vivo* die Bildung von Mikronuklei im Knochenmark, aber nicht in der Leber, von nicht eisenbeladenen Ratten verursachte. In eisenvorbeladenen Ratten wurden derartige Effekte nicht beobachtet. Deferasirox war bei Gabe an Ratten in einer Zweijahresstudie und an transgene p53+/- heterozygote Mäuse in einer Sechsmontatsstudie nicht karzinogen.

Die potenzielle Toxizität auf die reproduktive Funktion wurde an Ratten und Kaninchen untersucht. Deferasirox war nicht teratogen, führte aber in hohen Dosen, die für das nicht eisenüberladene Muttertier stark toxisch waren, zu einer erhöhten Inzidenz von Skelettveränderungen und Totgeburten bei Ratten. Auf die Fertilität oder die reproduktive Funktion hatte Deferasirox keine weiteren Auswirkungen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon (Typ A)  
Povidon (K30)  
Magnesiumstearat  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Poloxamer (P188)

#### Filmüberzug:

Hypromellose  
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol/PEG (6000)  
Talkum

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Klare, durchsichtige PVC/PVDC/Aluminium Blisterpackungen mit 30 oder 90 Filmtabletten und Einzeldosis-Blisterpackungen mit 30 × 1 Tabletten.

Deferasirox Mylan 360 mg Filmtabletten sind auch in Blisterpackungen mit 300 Tabletten erhältlich.

Weißer HDPE-Flasche mit weißem, opaken Polypropylen (PP)-Schraubdeckel mit Aluminiumsiegel mit 90 oder 300 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

### Deferasirox Mylan 90 mg Filmtabletten

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

### Deferasirox Mylan 180 mg Filmtabletten

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

### Deferasirox Mylan 360 mg Filmtabletten

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. September 2019

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.



## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1  
2900 Komarom  
UNGARN

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe  
Benzstraße 1  
61352 Bad Homburg v. d. Höhe  
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Deferasirox Mylan müssen sich in jedem Mitgliedsstaat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und die zuständige nationale Behörde über Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, des Verteilungsmodus und aller weiteren Aspekte des Programms, einigen.

Ziel des Schulungsprogramms ist es, Angehörige von Gesundheitsberufen und Patienten zu informieren, um folgende Risiken zu minimieren:

- Nichteinhaltung der Dosierung und biologische Überwachung
- Medikationsfehler aufgrund der Umstellung zwischen den auf dem Markt verfügbaren Darreichungsformen verschiedener MAH (Filmtabletten/Granulat und generische Alternativen von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen).

Das Risiko für Medikationsfehler liegt in der Umstellung von Deferasirox-Filmtabletten/Granulat auf generische Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, die von verschiedenen Zulassungsinhabern auf dem Markt verfügbar sind und ist gegebenenfalls abhängig von der Koexistenz dieser Darreichungsformen auf nationaler Ebene. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem sich Deferasirox Mylan im Verkehr befindet, zur Markteinführung allen Angehörigen von Gesundheitsberufen und Patienten, die voraussichtlich Deferasirox Mylan verschreiben, abgeben und anwenden, folgendes Schulungspaket für alle verfügbaren Darreichungsformen (z. B. Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Deferasirox-Filmtabletten und Deferasirox-Granulat) für alle Anwendungsgebiete zur Verfügung gestellt wird:

- Schulungsmaterial für den Arzt
- Informationspaket für Patienten

Zusätzlich sollte eine regelmäßige Verteilung erfolgen, vor allem nach wesentlichen sicherheitsrelevanten Änderungen der Produktinformation, die eine Aktualisierung des Schulungsmaterials rechtfertigen.

Das Schulungsmaterial für den Arzt soll Folgendes enthalten:

- Fachinformation
- Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen (der auch eine Checkliste für Ärzte enthält)

**Der Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen** soll, wie zutreffend je nach Koexistenz der Darreichungsformen von Deferasirox auf nationaler Ebene, folgende Schlüsselemente enthalten:

- Beschreibung der auf dem Markt verfügbaren Darreichungsformen von Deferasirox (z. B. Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Filmtabletten und Granulat) in der EU
  - Unterschiedliche Dosierungsschemata
  - Unterschiedliche Erfordernisse bei der Anwendung
  - Tabelle zur Umrechnung der Dosis für Deferasirox-Filmtabletten/Granulat und Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen als Referenz, wenn von einer Darreichungsform zur anderen gewechselt wird
- Die empfohlenen Dosen und die Regeln für den Behandlungsbeginn
- Die Erfordernis, Serumferritin monatlich zu überwachen

- Den Hinweis, dass Deferasirox bei einigen Patienten einen Anstieg des Serumkreatinins verursacht
  - Die Erfordernis das Serumkreatinin zu überwachen
    - Zweimal vor Beginn der Behandlung
    - Jede Woche während des ersten Monats nach Beginn der Behandlung oder Änderung der Therapie
    - Anschließend monatlich
  - Die Erfordernis der Dosisreduktion um 7 mg/kg, wenn das Serumkreatinin ansteigt:
    - Erwachsene: > 33% über Ausgangswert und Kreatininclearance unter dem unteren Normalwert (90 ml/min)
    - Kinder: entweder über dem oberen Normalwert oder Abfall der Kreatininclearance unter den unteren Normalwert bei zwei aufeinander folgenden Visiten.
  - Die Erfordernis des Abbruchs der Behandlung nach einer Dosisreduktion, wenn das Serumkreatinin ansteigt:
    - Erwachsene und Kinder: dauerhaft > 33% über dem Ausgangswert oder Kreatininclearance unter dem unteren Normalwert (90 ml/min)
  - Die Erfordernis der Erwägung einer Nierenbiopsie:
    - Wenn das Serumkreatinin erhöht ist und wenn andere Anormalitäten entdeckt wurden (z. B. Proteinurie, Anzeichen eines Fanconi-Syndroms)
- Die Bedeutung der Messung der Kreatininclearance
- Eine kurze Übersicht über die Messmethoden für die Kreatininclearance
- Den Hinweis, dass Anstiege der Serumtransaminasen bei Patienten, die mit Deferasirox Mylan behandelt werden, auftreten können
  - Die Erfordernis eines Leberfunktionstests vor der Verschreibung, danach in monatlichen Intervallen oder häufiger, falls klinisch erforderlich
  - Keine Verordnung an Patienten mit vorbestehenden schweren Lebererkrankungen
  - Die Erfordernis der Unterbrechung der Behandlung, wenn ein anhaltender und progressiver Anstieg der Leberenzyme beobachtet wird.
- Die Erfordernis eines jährlichen Hör- und Sehtests.
- Die Erfordernis einer Hinweistabelle, in der die Messergebnisse vor Behandlungsbeginn für Serumkreatinin, Kreatininclearance, Proteinurie, Leberenzyme und Ferritin eingetragen werden, wie z. B.:

Vor Behandlungsbeginn	
Serumkreatinin am Tag – X	Wert 1
Serumkreatinin am Tag – Y	Wert 2

X und Y sind die Tage (zu bestimmen), an denen die Messungen vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden sollten.

- Einen Warnhinweis zum Risiko einer Überchelierung und zur Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung von Blut-Eisen sowie der Nieren- und Leberfunktion.
- Die Regeln für die Anpassung der Dosierung und den Abbruch der Behandlung, wenn der angestrebte Blut-Eisen-Wert oder die Lebereisenkonzentration erreicht sind.
- Empfehlungen für die Behandlung von nicht transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen (non-transfusion-dependent thalassaemia, NTDT):
  - Information, dass nur ein Behandlungszyklus für NTDT-Patienten angeraten ist
  - Ein Warnhinweis zur Notwendigkeit einer engmaschigeren Überwachung von Lebereisenkonzentrationen und Blut-Eisen bei Kindern und Jugendlichen
  - Ein Warnhinweis über die zur Zeit unbekannten Risiken einer Langzeitbehandlung bei Kindern und Jugendlichen

**Das Informationspaket für Patienten** sollte Folgendes enthalten:

- Gebrauchsinformation
- Leitfaden für Patienten

Der Leitfaden für Patienten sollte folgende Kernelemente enthalten:

- Information über die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung von Serumkreatinin, Kreatininclearance, Proteinurie, Leberenzymen, Ferritin und wann dies durchgeführt werden sollte
- Information, dass eine Nierenbiopsie in Erwägung gezogen werden kann, wenn signifikante renale Anomalitäten auftreten
- Verfügbarkeit von mehreren Darreichungsformen zum Einnehmen (z. B. Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Filmtabletten und Granulat) und die Hauptunterschiede zwischen diesen Darreichungsformen (z. B. unterschiedliche Dosierung, unterschiedliche Erfordernisse bei der Anwendung, insbesondere hinsichtlich Mahlzeiten)

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BLISTERPACKUNG UND FLASCHE)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Deferasirox Mylan 90 mg Filmtabletten  
Deferasirox

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 90 mg Deferasirox.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette (Tablette)

*[Blisterpackung]*

30 Filmtabletten

90 Filmtabletten

*[Einzeldosis-Blister]*

30 × 1 Filmtablette

*[Flaschen]:*

90 Filmtabletten

300 Filmtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH



**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Deferasirox Mylan 90 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BLISTERPACKUNG UND FLASCHE)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Deferasirox Mylan 180 mg Filmtabletten  
Deferasirox

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 180 mg Deferasirox.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette (Tablette)

*[Blisterpackung]*

30 Filmtabletten

90 Filmtabletten

*[Einzeldosis-Blister]*

30 × 1 Filmtablette

*[Flaschen]*

90 Filmtabletten

300 Filmtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Deferasirox Mylan 180 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BLISTERPACKUNG UND FLASCHE)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Deferasirox Mylan 360 mg Filmtabletten  
Deferasirox

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 360 mg Deferasirox.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette (Tablette)

*[Blisterpackung]*

30 Filmtabletten

90 Filmtabletten

300 Filmtabletten

*[Einzeldosis-Blister]*

30 × 1 Filmtablette

*[Flaschen]*

90 Filmtabletten

300 Filmtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Deferasirox Mylan 360 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

PC  
SN  
NN



**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS****FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Deferasirox Mylan 90 mg Filmtabletten  
Deferasirox

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 90 mg Deferasirox.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette (Tablette)

90 Filmtabletten  
300 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

EXP

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS****FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Deferasirox Mylan 180 mg Filmtabletten  
Deferasirox

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 180 mg Deferasirox.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette (Tablette)

90 Filmtabletten  
300 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

EXP

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS****FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Deferasirox Mylan 360 mg Filmtabletten  
Deferasirox

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 360 mg Deferasirox.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette (Tablette)

90 Filmtabletten  
300 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

EXP

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Deferasirox Mylan 90 mg Filmtabletten  
Deferasirox

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Mylan Pharmaceuticals Ltd

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Deferasirox Mylan 180 mg Filmtabletten  
Deferasirox

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Mylan Pharmaceuticals Ltd

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Deferasirox Mylan 360 mg Filmtabletten  
Deferasirox

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Mylan Pharmaceuticals Ltd

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Deferasirox Mylan 90 mg Filmtabletten Deferasirox Mylan 180 mg Filmtabletten Deferasirox Mylan 360 mg Filmtabletten Deferasirox

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen oder Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Deferasirox Mylan und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Deferasirox Mylan beachten?
3. Wie ist Deferasirox Mylan einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Deferasirox Mylan aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Deferasirox Mylan und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist Deferasirox Mylan?**

Deferasirox Mylan enthält als Wirkstoff Deferasirox. Es handelt sich um einen Eisenkomplex-Bildner (Chelator), der als Arzneimittel verwendet wird, um überschüssiges Eisen (auch Eisenüberladung genannt) aus dem Körper zu entfernen. Es bindet und entfernt überschüssiges Eisen, das dann hauptsächlich über den Stuhl ausgeschieden wird.

##### **Wofür wird Deferasirox Mylan angewendet?**

Patienten, die an verschiedenen Formen von Blutarmut (Anämie, wie z. B. Thalassämie, Sichelzellanämie oder myelodysplastischem Syndrom (MDS)) leiden, benötigen wiederholte Bluttransfusionen. Wiederholte Bluttransfusionen können jedoch eine Eisenüberladung verursachen, da Blut Eisen enthält und Ihr Körper keine natürliche Möglichkeit hat, überschüssiges Eisen, das Sie mit Ihren Bluttransfusionen bekommen, zu entfernen. Auch bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen kann mit der Zeit eine Eisenüberladung entstehen. Diese entsteht hauptsächlich durch eine erhöhte Eisenaufnahme aus der Nahrung auf Grund niedriger Blutzellwerte. Mit der Zeit kann eine Eisenüberladung wichtige Organe wie die Leber oder das Herz schädigen. *Eisenkomplex-Bildner (Chelatoren)* genannte Arzneimittel werden daher eingesetzt, um bei Patienten mit einer solchen Eisenüberladung das überschüssige Eisen zu entfernen und eisenbedingte Organschäden zu vermeiden.

Deferasirox Mylan wird angewendet zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung auf Grund häufiger Bluttransfusionen bei Patienten mit Beta-Thalassämia major im Alter von 6 Jahren und älter.

Deferasirox Mylan wird auch zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung angewendet, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei Patienten mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund seltener Bluttransfusionen, bei Patienten mit anderen Anämien und bei Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren nicht angezeigt oder unangemessen ist.

Deferasirox Mylan wird auch zur Behandlung von Patienten im Alter von 10 Jahren und älter eingesetzt, die eine Eisenüberladung zusammen mit Thalassämie-Syndromen aufweisen, die aber nicht transfusionsabhängig sind, wenn die Deferoxamin-Therapie kontraindiziert oder unzureichend ist.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Deferasirox Mylan beachten?

### **Deferasirox Mylan darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Deferasirox oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn dies auf Sie zutrifft, **informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Deferasirox Mylan einnehmen.** Wenn Sie glauben, dass Sie eine Allergie haben, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.
- wenn Sie eine moderate oder schwere Nierenerkrankung haben.
- wenn Sie gegenwärtig irgendein anderes Eisenchelator-haltiges Arzneimittel einnehmen.

### **Deferasirox Mylan wird nicht empfohlen,**

- wenn Sie sich im fortgeschrittenen Stadium des myelodysplastischen Syndroms (MDS; verringerte Produktion von Blutzellen im Knochenmark) befinden oder an einer fortgeschrittenen Krebserkrankung leiden.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Deferasirox Mylan einnehmen:

- wenn Sie Probleme mit den Nieren oder der Leber haben.
- wenn Sie auf Grund von Eisenüberladung Probleme mit dem Herzen haben.
- wenn Sie eine deutlich verminderte Menge an Urin beim Wasserlassen bemerken (Anzeichen eines Nierenproblems).
- wenn Sie einen schweren Hautausschlag entwickeln oder Schwierigkeiten beim Atmen und Schwindelanfälle oder ein Anschwellen, insbesondere von Gesicht und Rachen (Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion, siehe auch Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“) haben oder bemerken.
- wenn Sie bei sich eine Kombination irgendwelcher der folgenden Symptome bemerken: Hautausschlag, rote Haut, Bläschen an Lippen, Augen oder Mund, Hautabschälung, hohes Fieber, grippeähnliche Symptome, vergrößerte Lymphknoten (Anzeichen einer schweren Hautreaktion, siehe auch Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- wenn Sie bei sich eine Kombination von Benommenheit, Schmerzen im rechten Oberbauch, Gelbfärbung oder Zunahme einer bestehenden Gelbfärbung Ihrer Haut oder Augen und dunklen Harn bemerken (Anzeichen für Leberprobleme).
- wenn Sie Schwierigkeiten haben, zu denken, sich Informationen zu merken oder Probleme zu lösen, weniger aufmerksam oder sich der Dinge weniger bewusst sind oder sich sehr schläfrig mit wenig Energie fühlen (Anzeichen von hohen Ammoniakwerten in Ihrem Blut, die mit Leber- oder Nierenproblemen verbunden sein können, siehe auch Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- wenn Sie Blut erbrechen und/oder schwarz gefärbten Stuhl haben.
- wenn Sie häufig Schmerzen im Bauchraum haben, insbesondere nach dem Essen oder nach der Einnahme von Deferasirox Mylan.
- wenn Sie häufig Sodbrennen haben.
- wenn Sie bei Ihrem Bluttest niedrige Werte für Blutplättchen (Thrombozyten) oder weiße Blutzellen (Leukozyten) haben.
- wenn Sie verschwommen sehen.
- wenn Sie Durchfall oder Erbrechen haben.

Wenn irgendetwas davon auf Sie zutrifft, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

### **Wie wird Ihre Behandlung mit Deferasirox Mylan überwacht?**

Während der Behandlung werden regelmäßige Blut- und Urinuntersuchungen durchgeführt. Dabei wird die Eisenbelastung Ihres Körpers gemessen (Bestimmung des Blutspiegels von *Ferritin*), um zu beurteilen, wie gut Deferasirox Mylan wirkt. Mit den Untersuchungen werden auch Ihre Nierenfunktion (Kreatininwert im Blut, Auftreten von Eiweiß im Urin) und Leberfunktion

(Transaminasenwerte im Blut) überprüft. Ihr Arzt/Ihre Ärztin kann es für nötig erachten, dass bei Ihnen eine Nierenbiopsie durchgeführt wird, falls er oder sie einen beträchtlichen Nierenschaden vermutet. Vielleicht werden auch MRT-Messungen (Magnetresonanztomographie) zur Bestimmung Ihrer Lebereisenwerte durchgeführt. Ihr Arzt wird anhand dieser Untersuchungen entscheiden, welche Dosis von Deferasirox Mylan am Besten für Sie geeignet ist und auch, ob Ihre Behandlung mit Deferasirox Mylan beendet werden sollte.

Ihr Seh- und Hörvermögen wird aus Vorsichtsgründen einmal jährlich während der Behandlung überprüft.

### **Einnahme von Deferasirox Mylan zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies trifft insbesondere zu auf:

- andere Eisenkomplex-Bildner, die nicht mit Deferasirox Mylan zusammen eingenommen werden dürfen,
- Aluminium-haltige Antazida (Arzneimittel gegen Sodbrennen), die nicht zur gleichen Tageszeit wie Deferasirox Mylan eingenommen werden sollten,
- Ciclosporin (wird angewendet, um der körpereigenen Abwehr gegen ein transplantiertes Organ vorzubeugen oder bei anderen Erkrankungen, wie z. B. rheumatischer Arthritis oder atopischer Dermatitis),
- Simvastatin (wird angewendet, um den Cholesterinspiegel zu senken),
- bestimmte Schmerzmittel oder entzündungshemmende Arzneimittel (z. B. Aspirin, Ibuprofen, Kortikosteroide),
- Bisphosphonate zum Einnehmen (werden angewendet zur Behandlung der Osteoporose),
- Arzneimittel zur Herabsetzung der Blutgerinnung (werden angewendet, um die Entstehung von Blutgerinnsel zu verhindern oder bestehende Blutgerinnsel aufzulösen),
- hormonelle Kontrazeptiva (Arzneimittel zur Geburtenkontrolle),
- Bepridil, Ergotamin (werden bei Herzproblemen und Migräne angewendet),
- Repaglinid (wird angewendet zur Behandlung der Zuckerkrankheit),
- Rifampicin (wird angewendet zur Behandlung der Tuberkulose),
- Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin (werden angewendet zur Behandlung der Epilepsie),
- Ritonavir (wird angewendet zur Behandlung einer HIV-Infektion),
- Paclitaxel (wird in der Krebsbehandlung angewendet),
- Theophyllin (wird angewendet zur Behandlung von Atemwegserkrankungen wie Asthma),
- Clozapin (wird angewendet zur Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen wie z. B. Schizophrenie),
- Tizanidin (wird als Muskelrelaxans angewendet),
- Colestyramin (wird angewendet um den Cholesterinspiegel im Blut zu senken),
- Busulfan (wird zur Behandlung vor einer Transplantation angewendet, um das ursprüngliche Knochenmark zu zerstören),
- Midazolam (wird zur Linderung von Angstzuständen und/oder Schlafstörungen angewendet).

Für die Überwachung der Blutspiegel einiger dieser Arzneimittel können zusätzliche Untersuchungen notwendig sein.

### **Ältere Patienten (ab 65 Jahren)**

Deferasirox Mylan kann bei älteren Patienten ab 65 Jahren in derselben Dosierung wie bei anderen Erwachsenen eingenommen werden. Bei älteren Patienten können häufiger Nebenwirkungen (insbesondere Durchfall) auftreten als bei jüngeren Patienten. Sie sollten von ihrem Arzt engmaschig auf Nebenwirkungen, die eventuell eine Dosisanpassung erforderlich machen, kontrolliert werden.

### **Kinder und Jugendliche**

Deferasirox Mylan kann bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren, die regelmäßige Bluttransfusionen bekommen, und bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren, die keine regelmäßigen Bluttransfusionen erhalten, angewendet werden. Im Laufe des Wachstums des Patienten wird der Arzt die Dosis anpassen.

Die Anwendung von Deferasirox Mylan bei Kindern unter 2 Jahren wird nicht empfohlen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Deferasirox Mylan soll in der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Wenn Sie zur Zeit ein hormonelles Verhütungsmittel anwenden, um eine Schwangerschaft zu verhindern, sollten Sie eine zusätzliche oder andere Art der Verhütung (z. B. Kondom) verwenden, da Deferasirox Mylan die Wirksamkeit von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern kann.

Stillen wird während einer Behandlung mit Deferasirox Mylan nicht empfohlen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Wenn Sie sich nach der Einnahme von Deferasirox Mylan schwindlig fühlen, fahren Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, bis Sie sich wieder wohl fühlen.

**Deferasirox Mylan enthält weniger als 1 mmol Natrium** (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Deferasirox Mylan einzunehmen?**

Die Behandlung mit Deferasirox Mylan wird von einem Arzt überwacht, der Erfahrung mit der Behandlung der Eisenüberladung hat, die durch Bluttransfusionen verursacht wird.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Wie viel von Deferasirox Mylan sollten Sie einnehmen?**

Die Dosis von Deferasirox Mylan richtet sich bei allen Patienten nach dem Körpergewicht. Ihr Arzt wird die von Ihnen benötigte Dosis berechnen und Ihnen sagen, wie viele Tabletten Sie täglich einnehmen müssen.

- Die übliche Dosis an Deferasirox Mylan Filmtabletten zu Beginn der Behandlung beträgt für Patienten, die regelmäßig Bluttransfusionen erhalten, einmal täglich 14 mg/kg Körpergewicht. Eine höhere oder niedrigere Anfangsdosis kann von Ihrem Arzt entsprechend Ihren Bedürfnissen empfohlen werden.
- Die übliche Dosis an Deferasirox Mylan Filmtabletten zu Beginn der Behandlung beträgt für Patienten, die nicht regelmäßig Bluttransfusionen erhalten, 7 mg/kg Körpergewicht täglich.
- Je nachdem, wie Sie auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosierung später erhöhen oder senken.

Die maximale empfohlene Tagesdosis an Deferasirox Mylan Filmtabletten beträgt:

- für Patienten, die regelmäßig Bluttransfusionen erhalten, 28 mg/kg Körpergewicht
- für erwachsene Patienten, die nicht regelmäßig Bluttransfusionen erhalten, 14 mg/kg Körpergewicht
- für Kinder und Jugendliche, die nicht regelmäßig Bluttransfusionen erhalten, 7 mg/kg Körpergewicht.

Deferasirox gibt es auch in Form von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Wenn Sie von den Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu diesen Filmtabletten wechseln, muss Ihre Dosis angepasst werden.

### **Wann sollten Sie Deferasirox Mylan einnehmen?**

- Nehmen Sie Deferasirox Mylan einmal täglich, jeden Tag ungefähr zur gleichen Tageszeit mit etwas Wasser ein.
- Nehmen Sie Deferasirox Mylan Filmtabletten entweder auf nüchternen Magen oder mit einer leichten Mahlzeit ein.

Die Einnahme von Deferasirox Mylan jeweils zur gleichen Tageszeit hilft Ihnen zusätzlich, daran zu denken, Ihre Tabletten einzunehmen.

Für Patienten, die Tabletten nicht im Ganzen schlucken können, können Deferasirox Mylan Filmtabletten zerkleinert und die gesamte Dosis auf weiche Speisen, wie Joghurt oder Apfelmus (pürierte Äpfel) gestreut, eingenommen werden. Die Dosis sollte sofort und komplett eingenommen werden. Sie dürfen sie nicht für eine spätere Verwendung aufbewahren.

### **Wie lange sollten Sie Deferasirox Mylan einnehmen?**

**Nehmen Sie Deferasirox Mylan täglich ein, solange es Ihnen Ihr Arzt sagt.** Es handelt sich um eine Langzeitbehandlung, die möglicherweise Monate oder Jahre dauert. Ihr Arzt wird Ihren Gesundheitszustand regelmäßig überprüfen, um zu sehen, ob Deferasirox Mylan wie erwartet wirkt (siehe auch Abschnitt 2: „Wie wird Ihre Behandlung mit Deferasirox Mylan überwacht?“).

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen haben, wie lange Sie Deferasirox Mylan einnehmen müssen.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Deferasirox Mylan eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zu viel Deferasirox Mylan eingenommen haben, oder wenn jemand anderes irrtümlicherweise Ihre Tabletten eingenommen hat, suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder ein Krankenhaus auf und zeigen Sie dem Arzt die Tablettenpackung. Es ist möglicherweise eine sofortige medizinische Behandlung erforderlich. Es können Symptome wie Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen sowie Nieren- oder Leberprobleme auftreten, die schwerwiegend sein können.

### **Wenn Sie die Einnahme von Deferasirox Mylan vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie sie am selben Tag ein, sobald Sie sich daran erinnern. Nehmen Sie dann die nächste(n) Tablette(n) wie vorgesehen ein. Nehmen Sie am nächsten Tag nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Deferasirox Mylan abbrechen**

Setzen Sie Deferasirox Mylan nicht ab, ohne dass Ihr Arzt dies vorschreibt. Wenn Sie Deferasirox Mylan absetzen, wird das überschüssige Eisen nicht mehr aus Ihrem Körper entfernt (siehe auch obigen Abschnitt „Wie lange sollten Sie Deferasirox Mylan einnehmen?“).

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind schwach oder mäßig stark und verschwinden nach einigen Tagen oder Wochen der Behandlung.

### **Bestimmte Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und benötigen sofortige medizinische Beachtung.**

*Die folgenden Nebenwirkungen treten **gelegentlich** (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) oder **selten** (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen) auf.*

- Wenn bei Ihnen ein schwerer Hautausschlag oder Schwierigkeiten beim Atmen und Schwindelanfälle oder Anschwellen, insbesondere des Gesichts und des Rachens (Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion) auftreten,
- wenn Sie bei sich eine Kombination irgendwelcher der folgenden Symptome bemerken: Hautausschlag, rote Haut, Bläschenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Hautabschälung, hohes Fieber, grippeähnliche Symptome, vergrößerte Lymphknoten (Anzeichen schwerer Hautreaktionen),

- wenn Sie eine deutlich verminderte Menge Urin beim Wasserlassen bemerken (Anzeichen eines Nierenproblems),
  - wenn Sie bei sich eine Kombination von Benommenheit, Schmerzen im rechten Oberbauch, Gelbfärbung oder Zunahme einer bestehenden Gelbfärbung Ihrer Haut oder Augen und dunklen Harn bemerken (Anzeichen für Leberprobleme),
  - wenn Sie Schwierigkeiten haben, zu denken, sich Informationen zu merken oder Probleme zu lösen, weniger aufmerksam oder sich der Dinge weniger bewusst sind oder sich sehr schläfrig mit wenig Energie fühlen (Anzeichen von hohen Ammoniakwerten in Ihrem Blut, die mit Leber- oder Nierenproblemen verbunden sein können),
  - wenn Sie Blut erbrechen und/oder schwarzen Stuhl haben,
  - wenn Sie häufig Schmerzen im Bauchraum haben, insbesondere nach dem Essen oder nach der Einnahme von Deferasirox Mylan,
  - wenn Sie häufig Sodbrennen haben,
  - wenn Sie einen teilweisen Verlust des Sehvermögens bemerken,
  - wenn Sie starke Schmerzen im oberen Magenbereich haben (Pankreatitis),
- setzen Sie dieses Medikament ab und informieren Sie umgehend Ihren Arzt.**

**Bestimmte Nebenwirkungen können schwerwiegend sein.**

*Die folgenden Nebenwirkungen treten **gelegentlich** auf.*

- Wenn Sie unscharf oder verschwommen sehen,
- wenn Sie schlechter hören,

**informieren Sie Ihren Arzt so bald wie möglich.**

#### **Andere Nebenwirkungen**

**Sehr häufig** (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Veränderungen von Nierenfunktionstests

**Häufig** (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Magen-Darm-Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Blähungen, Verstopfung und Verdauungsstörungen
- Hautausschlag
- Kopfschmerz
- Veränderungen von Leberfunktionstests
- Juckreiz
- Veränderungen von Urintests (Eiweiß im Urin)

Wenn eine dieser Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt, informieren Sie Ihren Arzt.

**Gelegentlich** (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Schwindel
- Fieber
- Halsschmerzen
- Anschwellen der Arme oder Beine
- Veränderungen der Hautfarbe
- Ängstlichkeit
- Schlafstörungen
- Müdigkeit

Wenn eine dieser Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt, informieren Sie Ihren Arzt.

**Häufigkeit nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

- Abnahme der Anzahl der Zellen, die für die Blutgerinnung wichtig sind (Thrombozytopenie), Abnahme der Anzahl an roten Blutkörperchen (verschlimmerte Anämie), Abnahme der Anzahl an weißen Blutkörperchen (Neutropenie) oder der Anzahl aller Arten von Blutzellen (Panzytopenie)
- Haarausfall
- Nierensteine
- erniedrigte Urinproduktion
- Riss in der Magen- oder Darmwand, der schmerzhaft sein und Übelkeit verursachen kann



- starke Schmerzen im oberen Magenbereich (Pankreatitis)
- stoffwechselbedingte Übersäuerung des Blutes

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Deferasirox Mylan aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung bzw. Etikett und Umkarton nach „EXP“ bzw. „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Verwenden Sie keine Packung, die beschädigt ist oder Anzeichen von Manipulation aufweist. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Deferasirox Mylan enthält**

Der Wirkstoff ist: Deferasirox

- Jede Filmtablette Deferasirox Mylan 90 mg enthält 90 mg Deferasirox.
- Jede Filmtablette Deferasirox Mylan 180 mg enthält 180 mg Deferasirox.
- Jede Filmtablette Deferasirox Mylan 360 mg enthält 360 mg Deferasirox.

Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, Croscopovidon, Povidon, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid und Poloxamer. Der Filmüberzug der Tabletten enthält: Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol/PEG (6000), Talkum, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132).

### **Wie Deferasirox Mylan aussieht und Inhalt der Packung**

Deferasirox Mylan wird als Filmtabletten zur Verfügung gestellt.

- Deferasirox Mylan 90 mg Filmtabletten sind blaue, filmüberzogene, bikonvexe Tabletten in modifizierter Kapselform mit Prägung „M“ auf der einen und „DF“ auf der anderen Seite.
- Deferasirox Mylan 180 mg Filmtabletten sind blaue, filmüberzogene, bikonvexe Tabletten in modifizierter Kapselform mit Prägung „M“ auf der einen und „DF 1“ auf der anderen Seite.
- Deferasirox Mylan 360 mg Filmtabletten sind blaue, filmüberzogene, bikonvexe Tabletten in modifizierter Kapselform mit Prägung „M“ auf der einen und „DF 2“ auf der anderen Seite.

Deferasirox Mylan wird in klaren, durchsichtigen PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 30 oder 90 Filmtabletten, Einzeldosis-Blisterpackungen mit 30 Tabletten und in weißen Kunststoffflaschen mit weißem, opakem Schraubdeckel mit Aluminiumsiegel mit 90 oder 300 Filmtabletten zur Verfügung gestellt.

Deferasirox Mylan 360 mg Filmtabletten sind auch in Blisterpackungen mit 300 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

## Hersteller

Mylan Hungary Kft., Mylan utca 1, Komárom 2900, Ungarn  
McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin, Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irland

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstraße 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **België/Belgique/Belgien**

Viatriis  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

### **Lietuva**

Viatriis UAB  
Tel.: +370 5 205 1288

### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

Viatriis Healthcare Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

### **Danmark**

Mylan Denmark ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

### **Malta**

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

### **Deutschland**

Viatriis Healthcare GmbH  
Tel.: +49 800 0700 800

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Viatriis OU  
Tel: + 372 6363 052

### **Norge**

Mylan Healthcare Norge AS  
Tlf: +47 66 75 33 00

### **Ελλάδα**

Viatriis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 02

### **Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

Viatriis Santé  
Tél : +33 4 37 25 75 00

### **Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

### **Hrvatska**

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

### **România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 (0) 87 1694982

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Latvija**

Viatri SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatri OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.