

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FEROUT 90 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde

Deferasiroks 90 mg

Yardımcı maddeler

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Açık mavi-beyazımsı renkli, bir yüzünde "90" yazısının basılı olduğu, oval film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

FEROUT 6 yaş ve üzeri çocuklarda ve erişkinlerde, kan transfüzyonlarına bağlı kronik demir yüklenmesinin (transfüzyonel hemosideroz) tedavisinde kullanılır. Bu film kaplı tablet, 2-5 yaş grubunda ise; suda dağılabilen tablet ve parenteral demir şelatörlerinin kullanılabildiği hastalarda tercih edilmemelidir.

FEROUT ayrıca transfüzyona bağlı olmayan talasemi semptomları (alfa-talasemi intermedia, beta-talasemi intermedia, hafif orta klinik bulgu veren birlikte geçişli talasemiler) olan 10 yaş ve üzerindeki hastalarda kronik demir yüklenmesinin (karaciğer demir konsantrasyonunun ≥ 5 mg/g kuru ağırlık (ka) veya serum ferritin düzeyinin > 800 mikrogram/L olması) tedavisinde endikedir. Karaciğer demir konsantrasyonu < 3 mg/g kuru ağırlık veya serum ferritin düzeyi < 300 mikrogram/L olduğunda tedavi sonlandırılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Deferasiroks ile tedavi, kronik aşırı demir yüklenmesinin tedavisinde deneyimli hekimler tarafından başlatılmalı ve sürdürülmelidir.

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi:

FEROUT tedavisine, yaklaşık 20 ünite (yaklaşık 100 mL/kg) eritrosit süspansiyonu transfüzyonundan sonra veya kronik demir yüklemesi olduğuna işaret eden klinik izlem bulguları ortaya çıktığında (serum ferritin düzeyi >1.000 mikrogram/L olduğunda) başlanması önerilir. Verilecek dozlar (mg/kg olarak) hesaplanmalı ve en yakın miktarı içeren tam tablet dozuna yuvarlanarak uygulanmalıdır.

Demir şelasyon tedavisinin amaçları, transfüzyonlarla hastaya verilmiş olan fazla miktardaki demiri uzaklaştırmak ve mevcut demir yükünü gerektiği biçimde azaltmaktır.

Tüm hastalarda aşırı şelasyon riskini en aza indirmek için şelasyon tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Deferasiroks film kaplı tablet, deferasiroks suda dağılabilen tablet formülasyonu ile karşılaştırıldığında daha yüksek biyoyararlanım göstermektedir (bkz. Bölüm 5.2). Suda dağılabilen tabletlerden film kaplı tabletlere geçiş yapılırken, film kaplı tabletlerin dozu, suda dağılabilen tabletlerin dozundan % 30 daha düşük olmalı, en yakın bütün tablete yuvarlanmalıdır.

İki formülasyonun karşılık gelen dozları aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Tablo 1 Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi için önerilen dozlar

	Film kaplı tabletler	Suda dağılabilen tabletler	Transfüzyonlar		Serum ferritin
Başlangıç dozu	14 mg/kg/gün	20 mg/kg/gün	20 ünite eritrosit süspansiyonundan sonra (yaklaşık 100 mL/kg)	ya da	>1.000 mikrogram/L
Alternatif başlangıç dozları	21 mg/kg/gün	30 mg/kg/gün	>14 mL/kg/ay eritrosit süspansiyonu (bir erişkin için yaklaşık >4 ünite/ay)		
	7 mg/kg/gün	10 mg/kg/gün	<7 mL/kg/ay eritrosit süspansiyonu (bir erişkin için yaklaşık <2 ünite/ay)		
Deferoksamin ile iyi kontrol edilen hastalar için	Deferoksamin dozunun üçte biri	Deferoksamin dozunun yarısı			
İzlem		2			Aylık

Hedef aralık					500-1.000 mikrogram/L
Ayarlama basamakları	Artış				>2.500 mikrogram/L
(3-6 ayda bir)	3,5 - 7 mg/kg/gün	5-10 mg/kg/gün			
	En fazla 28 mg/kg/gün	En fazla 40 mg/kg/gün			
	Azalma				
	3,5 - 7 mg/kg/gün	5-10 mg/kg/gün			<2.500 mikrogram/L
	>21 mg/kg/gün dozları ile tedavi edilen hastalarda	>30 mg/kg/gün dozları ile tedavi edilen hastalarda			
	- Hedefe ulaşıldığında				500-1.000 mikrogram/L
Maksimum doz	28 mg/kg/gün	40 mg/kg/gün			
Ara verme düşünülür					<500 mikrogram/L

Başlangıç dozu

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesinin FEROUT ile tedavisinde önerilen başlangıç dozu 14 mg/kg'dır.

Ayda >14 mL/kg (yetişkin için yaklaşık >4 ünite/ay) eritrosit süspansiyonu transfüzyonu alan ve vücuttaki demir yükünün azaltılması amaçlanan erişkinlerde başlangıç dozu olarak günde 21 mg/kg FEROUT kullanılması düşünülebilir.

Ayda <7 mL/kg (yetişkin için yaklaşık <2 ünite/ay) eritrosit süspansiyonu transfüzyonu alan ve vücuttaki demir yükünün aynı düzeyde devam ettirilmesi amaçlanan erişkinlerde başlangıç dozu olarak günde 7 mg/kg FEROUT kullanılması düşünülebilir. Hastanın yanıtı izlenmelidir ve yeterli etkililik elde edilmezse doz artışı düşünülmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Halihazırda deferoksamin ile iyi kontrol edilen hastalarda FEROUT'un, deferoksamin dozunun sayısal olarak üçte biri olan bir başlangıç dozu düşünülebilir (örneğin haftada 5 gün, 40 mg/kg/gün [veya eşdeğeri] deferoksamin kullanan bir hasta, 14 mg/kg/gün FEROUT dozuna geçirilebilir). Bunun sonucunda 14 mg/kg vücut ağırlığından daha düşük bir günlük doz elde

edildiğinde hastanın yanıtı izlenmelidir ve yeterli etkililik elde edilmezse dozda bir artış göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Doz ayarlamaları:

Serum ferritin düzeylerinin her ay izlenmesi ve bu izleme sonuçlarına göre FEROUT dozunun gerekirse her 3–6 ayda bir ayarlanması önerilir. Doz ayarlamaları 3,5-7 miligram/kilogramlık basamaklar şeklinde yapılabilir ve hem hastadan alınan terapötik cevap, hem de terapötik hedefler (idame veya demir yükünün azaltılması) göz önünde tutularak gerçekleştirilmelidir. 21 mg/kg'lık dozlarda yeterince kontrol edilemeyen (örneğin serum ferritin düzeyleri sürekli 2.500 mikrogram/L'nin üzerinde olan ve zaman içerisinde düşme eğilimi göstermeyen) hastalarda, 28 mg/kg'a kadar dozlar düşünülebilir. 30 mg/kg üzerindeki dozlarda kullanılan deferasiroks suda dağılabilen tablet ile uzun vadeli etkililik ve güvenlik verileri henüz kısıtlıdır (doz artımından sonra ortalama 1 yıl izlenen 264 hasta). 21 mg/kg'a varan dozlarda sadece çok az hemosideroz kontrolü elde edilirse, ilave artışa (maksimum 28 mg/kg'a) tatmin edici bir kontrol sağlamayabilir ve alternatif tedavi seçenekleri dikkate alınabilir. 21 mg/kg üzerindeki dozlarda tatmin edici bir kontrol elde edilemezse, bu dozlarda tedavi sürdürülmemeli ve mümkün olduğunda alternatif tedavi seçenekleri düşünülmelidir. 28 mg/kg'dan daha yüksek dozlar, bu düzeydeki dozlarda klinik tecrübeler sınırlı olduğundan önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

21 mg/kg'dan yüksek dozlarda tedavi edilen hastalarda, kontrol elde edildiğinde (örn., serum ferritin düzeyleri tutarlı olarak 2.500 mikrogram/L'nin altında ve zaman içerisinde azalma eğilimi gösteriyor) dozda 3,5 ila 7 mg/kg'lık basamaklar halinde azaltmalar düşünülmelidir. Serum ferritin düzeyi hedef değere ulaşmış (genellikle 500 ve 1.000 mikrogram/L arasında) olan hastalarda, serum ferritin düzeylerinin hedef aralıklarda tutulması ve aşırı şelasyon riskinin en aza indirilmesi amacıyla dozun 3,5 ila 7 mg/kg adımlarla azaltılması düşünülmelidir. Serum ferritin düzeyleri sürekli olarak 500 mikrogram/L'nin altında bulunursa, tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir.

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları:

Şelasyon tedavisi yalnızca demir yüklenmesine ilişkin kanıt olduğunda (karaciğer demir konsantrasyonu (KDK) ≥ 5 mg Fe/g ka veya serum ferritin değerinin >800 mikrogram/L olması) başlatılmalıdır. KDK aşırı demir yüklenmesi tayini için tercih edilen bir yöntemdir ve bu tayin yönteminin uygulanabildiği yerlerde kullanılmalıdır. KDK değerlendirmesi yapılmayan hastalarda aşırı şelasyon riskinin en aza indirgenmesi için şelasyon tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Deferasiroks film kaplı tabletler, deferasiroks suda dağılabilen tablet formülasyonu ile karşılaştırıldığında daha yüksek biyoyararlanım göstermektedir (bkz. Bölüm 5.2). Suda dağılabilen tabletlerden film kaplı tabletlere geçiş yapılırken film kaplı tabletlerin dozu, suda dağılabilen tabletlerin dozundan % 30 daha düşük olmalı, en yakın bütün tablete yuvarlanmalıdır.

İki formülasyonun karşılık gelen dozları aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Tablo 2 Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları için önerilen dozlar

	Film kaplı tabletler	Suda dağılabilen tabletler	Karaciğer demir konsantrasyonu (KDK)*		Serum ferritin
Başlangıç dozu	7 mg/kg/gün	10 mg/kg/gün	≥ 5 mg Fe/g ka	ya da	>800 mikrogram/L
İzlem					Aylık
Ayarlama basamakları (3-6 ayda bir)	Artış		≥ 7 mg Fe/g ka	ya da	>2.000 mikrogram/L
	3,5 - 7 mg/kg/gün	5-10 mg/kg/gün			
	Azalma		<7 mg Fe/g ka	ya da	≤ 2.000 mikrogram/L
	3,5 - 7 mg/kg/gün	5-10 mg/kg/gün			
Maksimum doz	14 mg/kg/gün	20 mg/kg/gün			
	7 mg/kg/gün	10 mg/kg/gün			
	Erişkinler için		Değerlendirilmemiştir	ve	≤ 2.000 mikrogram/L
	Pediatrik hastalar için				
Ara verme			<3 mg Fe/g ka	ya da	<300 mikrogram/L
Yeniden tedavi			Önerilmeyebilir		

* KDK, aşırı demir yüklenmesi tayini için tercih edilen yöntemdir. Başlangıç dozu:

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromlarının tedavisinde FEROUT için önerilen başlangıçtaki günlük doz 7 mg/kg vücut ağırlığıdır.

Doz ayarlamaları:

Hastanın tedaviye yanıtını değerlendirmek ve aşırı şelasyon riskini en aza indirmek amacıyla Serum ferritinin aylık olarak izlenmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4). Hastanın KDK değeri ≥ 7 mg Fe/g ka ise veya serum ferritin düzeyi sürekli >2.000 mikrogram/L ise ve azalma eğilimi göstermiyorsa ve de hasta bu ilacı iyi tolere ediyorsa, tedavinin her 3 ila 6 ayında 3,5 ila 7 mg/kg'lık doz artışları düşünülmelidir. 14 mg/kg'den yüksek dozlar önerilmemektedir; çünkü transfüzyona bağımlı olmayan talasemi sendromları olan hastalarda bu düzeyin üzerindeki dozlarla deneyim bulunmamaktadır.

KDK'nin değerlendirilmediği ve serum ferritin düzeyinin ≤ 2.000 mikrogram/L olduğu hastalarda doz uygulaması 7 mg/kg'yi geçmemelidir.

Dozun >7 mg/kg'ye artırıldığı hastalarda KDK'nin <7 mg Fe/g ka veya serum ferritin düzeyinin ≤ 2.000 mikrogram/L olması durumunda dozun 7 mg/kg veya daha altına azaltılması önerilmektedir.

Tedavinin kesilmesi

Tatmin edici vücut demir düzeyi elde edildikten sonra (KDK <3 mg Fe/g ka veya serum ferritin <300 mikrogram/L) tedavinin durdurulması gerekir. Tatmin edici vücut demir düzeyine ulaştıktan sonra tekrar demir birikimi olan hastaların yeniden tedavisi ile ilgili veri mevcut değildir ve bu nedenle yeniden tedavi önerilememektedir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

Film kaplı tabletler bir bütün halinde bir miktar su ile yutulmalıdır. Tabletleri bir bütün olarak yutamayan hastalar için film kaplı tabletler ezilebilir ve tam doz, yoğurt ya da elma püresi gibi yumuşak kıvamlı ve az yağlı (% 10'un altında yağ oranına sahip) bir yiyecek üzerine serpilerek alınabilir. Bu doz hemen ve tamamen tüketilmelidir ve sonradan kullanılmak üzere bekletilmemelidir.

Film kaplı tabletler günde bir kez, tercihen her gün aynı saatte alınmalıdır ve aç karnına ya da hafif bir öğün ile birlikte alınabilir (bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

FEROUT böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır ve kreatinin klirensi <60 mL/dakika'nın altında olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği

FEROUT şiddetli hepatik bozukluğu (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalarda kullanılmamalıdır. Orta şiddette hepatik bozukluğu olan (Child-Pugh Sınıf B) hastalar, için doz, dikkate değer bir oranda azaltılmalı ve bunu takiben % 50 sınırına kadar progresif bir şekilde arttırılmalıdır ve FEROUT bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2). Karaciğer fonksiyonu, bütün hastalarda tedavi başlatılmadan önce, tedavinin ilk ayında 2 haftada bir ve bundan sonra ayda bir izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

23 aylıktan küçük çocuklarda deferasiroksun etkililiği ve güvenliliği saptanamamıştır. Mevcut veri yoktur.

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi olan 2-17 yaş aralığındaki pediyatrik hastalarda pozoloji önerileri, erişkin hastalardaki gibidir (bkz. Bölüm 4.2). Hastanın tedaviye yanıtını değerlendirmek ve aşırı şelasyon riskini en aza indirmek amacıyla serum ferritin seviyesinin her ay izlenmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4). Doz hesaplanırken, pediyatrik hastaların vücut ağırlığında zaman içerisinde meydana gelen değişiklikler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu film kaplı tablet, 2-5 yaş grubunda ise, suda dağılabilen tablet ve parenteral demir şelatörlerinin kullanılabildiği hastalarda tercih edilmemelidir. 2-5 yaş aralığındaki pediyatrik hastalarda maruziyet yetişkinlere göre daha düşüktür. Bu sebeple bu yaş grubunda yetişkinlerde uygulanması gereken dozdan daha yüksek bir doz gerekebilir. Ancak başlangıç dozu yetişkinler ile aynı olmalıdır ve bireysel doz ayarlaması yapılarak takip edilmelidir.

Transfüzyon bağımlı olmayan talasemi sendromları olan pediatrik hastalarda doz 7 mg/kg'ı aşmamalıdır. Bu hastalarda, aylık serum ferritin değerlendirmelerine ek olarak, aşırı şelasyonu önlemek için KDK ve serum ferritin daha yakından izlenmesi çok önemlidir. Serum ferritin $\leq$ 800 mikrogram/L olduğunda KDK üç ayda bir izlenmelidir.

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. Klinik çalışmalarda yaşlı hastaların genç hastalara kıyasla daha yüksek advers reaksiyon (özellikle diyare) sıklığına sahip olduğu görülmüş olup, bu hastalar doz ayarlaması gerektirebilecek advers reaksiyonlar açısından yakından izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Kreatinin klirensi <60 mL/dakika olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek fonksiyonu:

Deferasiroks sadece başlangıç serum kreatinin değeri, yaşa uygun olarak normal aralık dahilinde olan hastalarda incelenmiştir.

Klinik çalışmalar sırasında hastaların yaklaşık % 36'sında serum kreatinin düzeyinde arka arkaya 2 ve daha fazla kez, $\geq$ % 33'ün üzerinde, bazı durumlarda normal aralığın üst sınırının üzerine çıkan artışlar meydana gelmiştir. Bunlar, doza bağımlıdır. Serum kreatinin artışı olan hastaların yaklaşık üçte ikisinde değerler, doz ayarlaması olmadan <% 33 düzeyine dönmüştür. Kalan üçte birlik grupta serum kreatinin artışı, her zaman dozun azaltılması ya da kesilmesine yanıt vermemiştir. Bazı durumlarda, dozun azaltılmasından sonra yalnızca serum kreatinin değerlerinde stabilizasyon gözlenmiştir. Deferasiroksun pazarlama sonrası kullanımı sırasında akut böbrek yetmezliği olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Böbrek fonksiyonunda bozulma, pazarlama sonrası olgularının bazılarında, geçici ya da kalıcı diyaliz gerektiren böbrek yetmezliğine neden olmuştur.

Serum kreatinin düzeylerindeki artışın nedenleri açıklığa kavuşturulmamıştır. Bu nedenle, eşzamanlı olarak böbrek fonksiyonunu baskılayan tıbbi ürünler almakta olan ya da yüksek dozda deferasiroks ve/veya düşük oranlarda transfüzyon almakta olan hastalar (erişkin bir hasta için <7 mL/kg/ay eritrosit süspansiyonu ya da <2 ünite/ay) için özel dikkat gösterilmelidir. Deferasiroks suda dağılılabilen tablet formülasyonu ile yapılan klinik çalışmalarda, 30 mg/kg'ın üzerine doz yükseltme sonrasında renal advers olaylarda artış gözlenmemiş olmakla birlikte, 21 mg/kg'ın üzerindeki deferasiroks dozları ile birlikte renal advers olaylar riskinde artış olasılık dışı bırakılamamaktadır.

Tedaviye başlanmadan önce serum kreatinin için iki defa değerlendirme yapılması önerilmektedir. **Serum kreatinin, kreatinin klirensi** (erişkinlerde Cockcroft-Gault veya MDRD formülü ve pediatriklerde Schwartz formülü ile hesaplanan) ve/veya plazma sistatin C düzeyleri, **deferasiroks ile tedaviye başlamadan önce, tedavi başlatıldıktan veya modifiye edildikten sonraki ilk bir ayda haftada bir, ardından ayda bir izlenmelidir**. Önceden mevcut böbrek hastalıkları olan hastalar ve böbrek fonksiyonunu baskılayan tıbbi ürünler almakta olan hastalar, komplikasyonlar açısından daha yüksek risk altında olabilirler. Diyare ya da kusma gelişen hastalarda yeterli hidrasyonun sürdürülmesine dikkat edilmelidir.

Deferasiroks ile tedavi sırasında meydana gelen metabolik asidoza ilişkin pazarlama sonrası raporlar alınmıştır. Bu hastaların büyük çoğunluğunda renal bozukluk, renal tübülopati (Fanconi sendromu) veya diyare ya da asit baz dengesi bozukluğunun bilinen bir komplikasyon olduğu rahatsızlıklar mevcuttur. Asit-baz dengesi bu popülasyonlarda klinik açıdan uygun olduğu şekilde izlenmelidir. Metabolik asidoz gelişen hastalarda deferasiroks tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir.

Başlıca çocuklarda olmak üzere deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası şiddetli formlarda hiperamonyemik ensefalopati bağlamında bilinç değişiklikleri ile ilişkili tübülopati (Fanconi sendromu gibi) ve böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. FEROUT tedavisi sırasında zihinsel durumda açıklanamayan değişiklikler gelişen hastalarda hiperamonyemik ensefalopati düşünülmeli ve amonyak düzeyleri ölçülmelidir.

Tablo 3 Böbrek izlemi tedavisinde doz ayarlaması ve tedaviye ara verilmesi			
	Serum kreatin		Kreatin klirensi
Tedaviye başlamadan önce	İki defa (2x)	ve	Bir defa (1x)
Kontraendike			<60 mL/dk
İzlem			
- Tedavi başladıktan veya doz ayarlaması yapıldıktan sonraki ilk ay (formülasyon değişikliğini de içerir)	Haftalık	ve	Haftalık
- Daha sonra	Aylık	ve	Aylık
Günlük dozun 7 mg/kg/gün azaltılması (film kaplı tablet formülasyonu); <i>eğer arka arkaya iki vizitte aşağıdaki böbrek parametreleri gözlenirse ve başka nedenlerle ilişkilendirilemezse</i>			
Erişkin hastalar	Tedavi öncesi ortalamanın >% 33'ü	ve	<NAS'a azalır* (<90 mL/dk)
Pediyatrik hastalar	> yaşa uygun NÜS**	ve/veya	< NAS'a azalır* (<90 mL/ dk)
Doz azaltıldıktan sonra, aşağıdaki durumlarda tedaviye ara verilir:			
Erişkin ve pediyatrik	Tedavi öncesi ortalamanın >% 33'ü olmaya devam eder	ve/veya	< NAS'a azalır* (<90 mL/ dk)
*NAS : Normal aralığın alt sınırı **NÜS: Normal aralığın üst sınırı			

Hastanın klinik durumuna göre tedavi yeniden başlatılabilir.

Renal tübüler fonksiyon belirteçlerinin seviyelerinde anormallikler meydana gelirse ve /veya klinik olarak endike olduğunda, dozun azaltılması veya kesilmesi de düşünülebilir:

- Proteinüri (tedaviden önce veya sonrasında ayda bir test yapılmalıdır.)
- Diyabetik olmayan kişilerde glikozüri ve düşük serum potasyum, fosfat, magnezyum veya ürat seviyeleri, fosfatüri, aminoasidüri (gerekli şekilde izlem).

Renal tübülopati, ağırlıklı olarak deferasiroks ile tedavi edilen beta talasemisi olan çocuklarda ve adölesanlarda bildirilmiştir.

Hastalar, bir böbrek uzmanına yönlendirilmelidir ve dozun azaltılması ve dozlara ara verilmesine rağmen aşağıdakiler meydana gelirse, ileri özel araştırmalar (böbrek biyopsisi gibi) düşünülebilir:

- Serum kreatinin önemli ölçüde yüksek seyreder ve
- Başka bir böbrek fonksiyon belirtecinde kalıcı anormallik söz konusudur (örn., proteinüri, Fanconi Sendromu)

Karaciğer fonksiyonu

Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda karaciğer fonksiyonu testi sonuçlarında yükselmeler gözlenmiştir. Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda, bazıları ölümle sonuçlanan pazarlama sonrası karaciğer yetmezliği vakaları— bildirilmiştir. Özellikle çocuklarda olmak üzere deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda, hiperamonyemik ensefalopati bağlamında, bilinç halindeki değişikliklerle bağlantılı ciddi durumlar meydana gelebilir. FEROUT tedavisi sırasında zihinsel durumunda beklenmedik değişiklikler gelişen hastalarda hiperamonyemik ensefalopatinin düşünülmesi ve amonyak düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Özellikle akut hastalığı olan çocuklarda olmak üzere, hacim kaybına yol açan olaylar (ishal veya kusma gibi) yaşayan hastalarda yeterli hidrasyonun korunmasına dikkat edilmelidir. Karaciğer yetmezliği olgularının çoğu, önceden mevcut karaciğer rahatsızlıkları (siroz ve Hepatit C dahil) ve çoklu organ yetmezliği dahil olmak üzere önemli komorbiditeleri olan hastalarda görülmüştür. Karaciğer yetmezliğinde etken ya da ağırlaştırıcı faktör bir faktör olarak FEROUT'un rolü göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 4.8).

Serum transaminazlar, bilirubin ve alkalın fosfatazın tedavi başlatılmadan önce, ilk ay süresince 2 haftada bir ve ardından ayda bir kontrol edilmesi önerilmektedir. Serum transaminaz düzeylerinde, başka sebepler ile ilişkilendirilemeyen kalıcı ve progresif yükselme olduğu takdirde, FEROUT tedavisine ara verilmelidir. Karaciğer testindeki anormalliklerin sebebi açıklığa kavuşturulduktan ya da değerler normal düzeylere döndükten sonra, tedaviye daha düşük bir dozda dikkatle tekrar başlanması, ardından dozun aşamalı olarak yükseltilmesi düşünülebilir.

FEROUT, şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önerilmemektedir (Child-Pugh Sınıf C) (bkz. Bölüm 5.2).

Tablo 4 Güvenlik izlemi önerilerinin özeti

Test	Takip Sıklığı
Serum kreatinin	Tedaviden önce iki kez. Tedavinin ilk ayında veya doz değişikliği (formülasyon değişikliği dahil) yapıldıktan sonraki ilk ay boyunca her hafta, sonrasında ayda bir.
Kreatinin klirensi ve/veya plazma sistatin C	Tedaviden önce, Tedavinin ilk ayında veya doz değişikliği yapıldıktan (formülasyon değişimi dahil) sonraki ilk ay boyunca her hafta, sonrasında ayda bir.
Proteinüri	Tedaviden önce, Daha sonra her ay.
Renal tübüler fonksiyon ile ilgili diğer testler (diyabetik olmayanlarda glikozüri ve serum potasyum, fosfat, magnezyum veya ürat seviyesinin düşmesi, fosfatüri, aminoasidüri)	Gerekli olduğunda.
Serum transaminazlar, bilirubin, alkalın fosfataz.	Tedaviden önce, Tedavinin ilk ayında her 2 haftada bir, Sonrasında ayda bir defa.
İşitme ve görme ile ilgili testler	Tedaviden önce, Sonrasında yılda bir defa.
Kilo, boy ve cinsel gelişim	Tedaviden önce, Pediatrik hastalarda yılda bir defa.

Yaşam beklentisinin kısa olduğu hastalarda (örneğin, yüksek riskli myelodisplastik sendromlar), özellikle de eşlik eden hastalıkların advers olay riskini artırabileceği durumlarda, FEROUT'un yararı sınırlı olabilir ve risklerden daha düşük olabilir. Sonuç olarak, bu hastalarda FEROUT ile tedavi önerilmemektedir.

Yüksek advers reaksiyon (özellikle diyare) sıklığı nedeniyle yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemili çocuklarda veriler, çok kısıtlıdır (bkz. Bölüm 5.1). Sonuç olarak, FEROUT tedavisi pediatrik popülasyonda yan etkileri tespit etmek ve demir yükünü takip etmek üzere yakından izlenmelidir. Ayrıca, transfüzyona bağlı olmayan talasemisi olan aşırı demir yükü olan çocukları FEROUT ile tedavi etmeden önce doktor, bu tür hastalarda uzun süreli maruziyetin sonuçlarının henüz bilinmediğini bilmelidir.

Gastrointestinal rahatsızlıklar

Deferasiroks alan çocuklar ve adölesanlar dahil olmak üzere, hastalarda üst gastrointestinal ülserasyon ve hemoraji bildirilmiştir. Bazı hastalarda birden fazla ülser gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Sindirim perforasyonu ile komplike olan ülser raporları mevcuttur. Ayrıca, özellikle hematolojik maligniteleri ve / veya düşük trombosit sayıları olan yaşlı hastalarda ölümcül gastrointestinal kanamalar bildirilmiştir. FEROUT tedavisi sırasında doktorlar ve hastalar gastrointestinal ülserasyon ve hemoraji belirti ve semptomlarına karşı tetikte olmalıdır. Gastrointestinal ülserasyon veya hemoraji durumunda, FEROUT tedavisi kesilmeli ve ek değerlendirme ve tedavi derhal başlatılmalıdır. FEROUT'u NSAİİ'ler, kortikosteroidler veya oral bifosfonatlar gibi, ülserojenik potansiyeli olduğu bilinen maddelerle kombinasyon halinde kullanan hastalarda, antikoagülan alan hastalarda ve trombosit sayısı 50.000 / mm³'ün (50 x 10⁹/L) altında olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Deri rahatsızlıkları

FEROUT tedavisi sırasında deri döküntüleri görülebilir. Döküntüler çoğu durumda kendiliğinden kaybolur. Tedaviye ara verilmesi gerektiğinde, deri döküntüleri kaybolduktan sonra, daha düşük dozda olmak üzere tedaviye tekrar başlanabilir ve doz daha sonra yavaş yavaş artırılabilir. Şiddetli vakalarda bu yeniden uygulama kısa süreli oral steroid uygulamasıyla kombinasyon halinde gerçekleştirilebilir. Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ile eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS) dahil hayati risk taşıyabilecek ya da ölümcül olabilecek şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) bildirilmiştir. Bir SCAR'dan şüphe edilmesi durumunda FEROUT tedavisi derhal bırakılmalı ve tekrar başlatılmamalıdır. Reçete edilirken, hastalara şiddetli deri reaksiyonlarının belirtileri ve semptomları konusunda bilgi verilmeli ve hastalar yakından izlenmelidir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Deferasiroks kullanan hastalarda vakaların çoğunda tedavinin ilk ayında meydana gelen ciddi aşırı duyarlılık (anafilaksi ve anjiyoödem gibi) reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Eğer bu tür reaksiyonlar meydana gelir ise, FEROUT tedavisi kesilmeli ve uygun tıbbi müdahaleler gerçekleştirilmelidir. Anafilaktik şok riski nedeniyle, aşırı duyarlılık reaksiyonu yaşamış olan hastalarda deferasiroks tekrar başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Görme ve işitme

FEROUT tedavisi sırasında işitme (işitme duyusunun azalması) ve göz (lens opasiteleri) bozukluklarının gelişebildiği bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). FEROUT tedavisine başlamadan

önce bu nedenle, işitme testleri ve fundoskopi dahil görme testlerinin yapılması ve daha sonra da düzenli aralıklarla (her 12 ayda bir) tekrarlanması önerilir. Bu test sonuçlarında bozukluk görülürse, dozun azaltılması veya tedavinin durdurulması düşünülebilir.

Kan bozuklukları

Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası lökopeni, trombositopeni veya pansitopeni (veya bu sitopenilerin ağırlaşması) ve ağırlaşmış anemi rapor edilmiştir. Bu hastaların çoğunda daha önceden, sıklıkla kemik iliği yetmezliği ile ilişkili hematolojik bozuklukların olduğu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bununla birlikte, etken ya da ağırlaştırıcı rolü göz ardı edilemez. Açıklanamayan sitopeni gelişen hastalarda FEROUT tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir.

Dikkate alınacak diğer unsurlar

Hastanın tedaviye verdiği cevabın değerlendirilmesi ve aşırı şelasyondan kaçınılması amacıyla serum ferritin düzeylerinin her ay ölçülmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.2). Yüksek dozda tedavinin uygulandığı dönemlerde ve serum ferritin düzeyleri hedef aralığa yakın olduğunda doz azaltımı veya böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının ve serum ferritin düzeylerinin yakından izlenmesi önerilmektedir. Bu düzeyler sürekli olarak < 500 mikrogram/L (kan transfüzyonlarına bağlı kronik demir yüklenmesinde) ya da < 300 mikrogram/L (transfüzyona bağlı olmayan talasemi semptomlarında) bulunursa, tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir.

Serum kreatinini, serum ferritini ve serum transaminazlar ile ilgili yapılan test sonuçları kaydedilmeli ve düzenli olarak değerlendirilmelidir.

İki klinik çalışmada, 5 yaşa kadar deferasiroks ile tedavi edilen pediatrik hastalarda büyüme ve cinsel gelişim etkilenmemiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bununla birlikte, transfüzyona bağlı aşırı demir yükü olan pediatrik hastaların yönetiminde genel bir önlem olarak, tedavi öncesinde ve düzenli aralıklarla (her 12 ayda bir) vücut ağırlığı, boy ve cinsel gelişim izlenmelidir.

Kardiyak disfonksiyon, aşırı demir yüklenmesinin bilinen bir komplikasyonudur. Aşırı demir yüklemesi olan hastaların FEROUT ile uzun dönem tedavisi süresince kardiyak fonksiyon izlenmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Gıda ile etkileşim

Deferasiroks film kaplı tabletlerin C_{maks} değeri, yüksek oranda yağ içeren bir öğün ile birlikte alındığında (% 29 oranında) artmıştır. FEROUT film kaplı tabletler, tercihen her gün aynı saatte aç karnına ya da hafif bir öğün ile birlikte alınabilir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2).

FEROUT'un sistemik maruziyetini azaltabilen ajanlar

Deferasiroks metabolizasyonu UGT enzimlerine bağlıdır. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada deferasiroks (30 mg/kg tek doz, suda dağılabilen tablet formülasyonu) ve güçlü UDP-glukuronoziltransferaz (UGT) indükleyicisi rifampisin (600 mg/gün tekrarlı doz)

eşzamanlı uygulanması, deferasiroks maruziyetinde % 44'lük bir azalmaya (% 90 GA: % 37- % 51) yol açmıştır. Bu nedenle, FEROUT'un güçlü UGT indükleyicilerle birlikte uygulanması (örneğin rifampisin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir), FEROUT etkililiğinde bir azalmaya yol açabilir. Hastanın serum ferritin düzeyi, beraber kullanım sırasında ve sonrasında izlenmelidir ve gerektiği takdirde FEROUT dozunda ayarlama yapılmalıdır.

Kolestiramin, enterohepatik geri dönüşümün derecesini saptama amaçlı mekanistik bir çalışmada, deferasiroks maruziyetini önemli ölçüde azaltmıştır (bkz. Bölüm 5.2).

CYP3A4 tarafından metabolize edilen midazolam ve diğer ajanlar ile etkileşimi

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, deferasiroks suda dağılan tablet formülasyonu ile midazolamın (bir CYP3A4 substratı) eş zamanlı uygulaması midazolam maruziyetini % 17 (% 90 GA: % 8-% 26) azaltmıştır. Klinikte bu etki daha belirgin olabilir. Bu nedenle, etkililikteki olası bir düşüşe neden olabileceğinden, deferasiroks CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilen maddeler ile (örn., siklosporin, simvastatin, hormonal doğum kontrol hapları, bepridil, ergotamin) kombinasyon halinde kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

CYP2C8 tarafından metabolize edilen repaglinid ve diğer ajanlar ile etkileşim

Bir sağlıklı gönüllü çalışmasında, orta güçte bir CYP2C8 inhibitörü olarak deferasiroksun (günlük 30 mg/kg, suda dağılabilen tablet formülasyonu), bir CYP2C8 substratı olan 0,5 mg'lık tek doz olarak verilen repaglinid ile birlikte uygulanması repaglinidin EAA ve C_{maks} değerlerini sırasıyla yaklaşık 2,3 kat (% 90 GA [2,03-2,63]) ve 1,6 kat (% 90 GA [1,42-1,84]) artırmıştır.

Repaglinid için 0,5 mg'dan daha yüksek dozları ile etkileşim belirlenemediği için deferasiroksun repaglinid ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Kombinasyon gerekli olursa, dikkatli klinik takip ve kan glukozu takibi yürütülmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Deferasiroks ve paklitaksel gibi diğer CYP2C8 substratları arasında bir etkileşim göz ardı edilemez.

CYP1A2 tarafından metabolize edilen teofilin ve diğer ajanlarla etkileşim

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, eşzamanlı deferasiroks (30 mg/kg/gün tekrarlı doz) ve CYP1A2 substratı teofilin (120 mg tekli doz) uygulaması, teofilin EAA değerinde % 84'lük bir artışa yol açmıştır (% 90 GA: % 73 ila % 95 arasında). Tek doz C_{maks} değeri etkilenmemiştir; fakat kronik doz uygulaması ile birlikte teofilin C_{maks} değerinde bir artış beklenmektedir. Bu nedenle, deferasiroksun teofilinle eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir. Deferasiroks ve teofilin eşzamanlı olarak kullanıldığında, teofilin konsantrasyonu takibi ve olası teofilin doz azaltımı düşünülmelidir. Deferasiroks ve diğer CYP1A2 substratları arasında bir etkileşim olasılığı bulunmaktadır. Ağırlıklı olarak CYP1A2 tarafından metabolize olan ve dar bir terapötik indekse sahip maddeler için (ör. klozapin, tizanidin), teofilin ile aynı öneriler geçerlidir.

Diğer bilgiler

Deferasiroks ve alüminyum içeren antasitlerin birlikte kullanılması ile ilgili klinik çalışma yapılmamıştır. Deferasiroksun alüminyum affinitesi demir affinitesinden daha düşük olmasına rağmen deferasiroks alüminyum içeren antasit preparatlarla birlikte kullanılmamalıdır.

NSAİİ'ler (yüksek dozajda asetil salisilik asidi de içeren), kortikosteroidler ya da oral bisfosfonatlar gibi ülserojenik potansiyeli olduğu bilinen ilaçlarla ve antikoagülanlarla kombinasyon halinde deferasiroks kullanan hastalarda gastrointestinal toksisite riskini arttırabilir (bkz. Bölüm 4.4). Deferasiroksun antikoagülanlar ile eş zamanlı uygulanması da gastrointestinal kanama riskini yükseltebilir. Deferasiroks, bu maddeler ile kombine edildiğinde yakın klinik izlem gerekmektedir.

Deferasiroks ve busulfanın eşzamanlı olarak uygulanması, busulfan maruziyetinde (EAA) bir artışa yol açmıştır; fakat etkileşme mekanizması açık değildir. Eğer mümkünse, doz ayarlamasını sağlamak amacıyla bir busulfan test dozunun farmakokinetiğinin değerlendirmesi (EAA, klirens) yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim açısından özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim açısından pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
FEROUT, hormonal kontraseptiflerin etkisini azaltabilir (bkz. Bölüm 4.5.). Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınların, FEROUT kullanırken ilave ya da alternatif hormonal olmayan doğum kontrol yöntemleri kullanmaları önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Deferasiroksun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Önlem olarak FEROUT'un gebelerde, açıkça gerekli olmadığı sürece kullanılmaması önerilmektedir.

Laktasyon dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, deferasiroksun hızlı ve yoğun biçimde sütle atıldığını göstermektedir. Doğan yavrular üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Deferasiroksun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. FEROUT kullanan annelerin, bebeklerini emzirerek beslemeleri önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite:

İnsanlar için veri mevcut değildir. Hayvanlarda, dişi veya erkek fertilitesi üzerinde advers etki bulunmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FEROUT, araç ve makine kullanma becerisi üzerinde minör bir etkiye sahiptir. Yaygın olmayan sıklıkla görülen bir advers reaksiyon olan sersemlik hali deneyimleyen hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Pediyatrik ve yetişkin hastalarda deferasiroks suda dağılabilen tabletler ile kronik tedavi sırasında bildirilen en sık reaksiyonlar; gastrointestinal bozuklukları (başta bulantı, kusma, ishal veya karın ağrısı) ve deri döküntüsünü içermektedir. Diyare 2 ila 5 yaşındaki pediyatrik hastalarda ve yaşlılarda daha yaygındır. Doza bağlı olan bu reaksiyonlar, hemen her zaman için hafif-orta şiddettedir ve bunların neredeyse tümü, tedaviye devam edilse bile ortadan kaybolmaktadır.

Klinik çalışmalar sırasında hastaların yaklaşık % 36'sında serum kreatininde doza bağımlı değişiklikler meydana gelmiş olmakla birlikte değerlerin çoğu normal aralıkta kalmıştır. Tedavinin ilk yılında beta talasemi ve aşırı demir yüklenmesi olan hem pediyatrik hem de erişkin hastalarda ortalama kreatinin klirensinde azalmalar görülmüştür; fakat tedavinin sonraki yıllarında bu değerlerde ek değişiklikler olmadığı yönünde kanıt mevcuttur. Karaciğer transaminazlarında yükselmeler bildirilmiştir. Renal ve hepatik parametreler için güvenlik izlemi programları önerilir. İşitsel (duyma yetisinde azalma) ve göz ile ilgili (lens opasiteleri) bozukluklar yaygın olmayan sıklıkta görülür ve yine yıllık muayeneler önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Deferasiroks kullanımı ile Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS) dahil şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Klinik çalışmalarda, FEROUT tedavisinden sonra aşağıda listelenen advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Pansitopeni¹, trombositopeni¹, aneminin kötüleşmesi¹, nütropeni¹

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktik reaksiyon ve anjiyoödem dahil)¹

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Metabolik asidoz¹

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan: Anksiyete, uyku bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Sersemlik

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Katarakt, makülopati

Seyrek: Optik nörit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Sağırılık

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Larinkste ağrı

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: İshal, kabızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, karında şişkinlik, hazımsızlık

Yaygın olmayan: Gastrointestinal hemoraji, gastrik ülser (çoklu ülserler dahil), duodenal ülser, gastrit

Seyrek: Özofajit

Bilinmiyor: Gastrointestinal perforasyon¹, akut pankreatit¹

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: Transaminazlarda artış

Yaygın olmayan: Hepatit, kolelityazis

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği^{1, 2}

Deri ve deri-altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Yaygın olmayan: Pigmentasyon bozukluğu

Seyrek: Eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS)

Bilinmiyor: Stevens-Johnson Sendromu¹, hipersensitif vaskülit¹, ürtiker¹, eritema multiforme¹, alopesi¹, toksik epidermal nekroliz (TEN)¹

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Kan kreatinin düzeylerinin yükselmesi

Yaygın: Proteinüri

Yaygın olmayan: Renal tübüler bozukluk² (edinsel Fanconi sendromu), glikozüri
Bilinmiyor: Akut böbrek yetmezliği^{1, 2}, tübülointerstisyel nefrit¹, nefrolitiyazis¹, renal tübüler nekroz¹

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Ateş, ödem, bitkinlik

¹ Pazarlama sonrası dönemde bildirilen advers reaksiyonlar. Bunlar, sıklığın ya da tıbbi ürüne maruziyetle olan nedensel ilişkinin her zaman güvenilir bir şekilde belirlenemediği spontan raporlardan elde edilmiştir.

² Hiperamonyemik ensefalopati bağlamında, bilinç halindeki değişikliklerle bağlantılı şiddetli durumlar bildirilmiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonlarla ilgili açıklamalar

Safrataşı ve safrayla ilgili hastalıklar, hastaların yaklaşık % 2'sinde rapor edilmiştir. Karaciğer transaminazlarında yükselme hastaların % 2'sinde bir advers etki olarak rapor edilmiştir. Hepatit düşündüren, normalin üst sınırından 10 kat daha fazla transaminaz yükselmeleri, (% 0,3) nadirdir. Pazarlama sonrası deneyim sırasında, deferasiroks ile bazen ölümle sonuçlanan karaciğer yetmezliği bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Pazarlama sonrası metabolik asidoz raporları bulunmaktadır. Bu hastaların büyük çoğunluğunda renal bozukluk, renal tübülopati (Fanconi sendromu) veya diyare ya da asit baz dengesi bozukluğunun bilinen bir komplikasyon olduğu rahatsızlıklar mevcuttur (bkz. Bölüm 4.4). Safra ile ilgili altta yatan durumların belgelenmediği ciddi akut pankreatit vakaları gözlenmiştir. Diğer demir şelasyon tedavilerinde olduğu gibi, FEROUT ile tedavi edilen hastalarda yüksek frekans işitme kaybı ve mercekli opasiteler (erken katarakt) nadir olarak gözlenmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Transfüzyona bağlı aşırı demir yüklemesinde kreatinin klirensi

Beş yıla varan sürelerle sahip iki randomize ve dört açık etiketli çalışmada deferasiroks suda dağılabilen tabletler ile tedavi edilen ve transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesi olan 2.102 erişkin ve pediyatrik beta talasemi hastasının retrospektif bir meta analizinde, tedavinin ilk bir yılında erişkin hastalarda % 13,2 (% 95 GA: -% -14,4 ila -% -12,1; n=935) ve pediyatrik hastalarda % 9,9'luk (% 95 GA: % -11,1 ila % -8,6; n=1.142) ortalama kreatinin klirensi azalmaları gözlenmiştir. Beş yıla kadar takip edilen 250 hastada ortalama kreatinin klirensinde daha fazla azalma gözlenmemiştir.

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları olan hastalarda klinik çalışma

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları ve aşırı demir yüklenmesi olan hastalarda yürütülen 1 yıllık bir çalışmada (10 mg/kg/gün dozunda suda dağılabilen tabletler), ishal (% 9,1), döküntü (% 9,1) ve bulantı (% 7,3) çalışma ilacı ile ilişkili en sık advers olaylar olmuştur. Hastaların sırasıyla % 5,5 ve % 1,8'inde anormal serum kreatinin ve kreatinin klirens değerleri bildirilmiştir. Hastaların % 1,8'inde karaciğer transaminazlarında başlangıcın 2 katından ve normalin üst sınırının 5 katından daha fazla yükselme olduğu bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

İki klinik çalışmada, deferasiroks ile 5 yıla kadar tedavi edilen pediyatrik hastaların büyümesi ve cinsel gelişimi etkilenmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

2-5 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda yetişkinlerden daha fazla diyare bildirilmiştir.

Deferasiroks ile tedavi edilen beta talasemili çocuklarda ve adölesanlarda renal tübülopati esas olarak bildirilmiştir. Pazarlama sonrası raporlarda, çocuklarda yüksek oranda Fanconi Sendromu kaynaklı metabolik asidoz vakaları meydana gelmiştir.

Başta çocuklar ve adölesanlar olmak üzere akut pankreatit bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Akut doz aşımının erken belirtileri; abdominal ağrı, ishal, mide bulantısı ve kusma gibi sindirim sistemi etkileridir. Tedaviye ara verildikten sonra, iyileşen karaciğer enzimi ve kreatinin artışı vakaları dahil olmak üzere karaciğer ve böbrek bozuklukları bildirilmiştir. Yanlışlıkla uygulanmış tek bir 90 mg/kg doz, tedaviden sonra iyileşmiş Fanconi sendromuna neden olmuştur.

Deferasiroks için spesifik bir antidot yoktur. Doz aşımı tedavisine yönelik standart prosedürler ve tıbbi olarak gerekli oldukça semptomatik tedavi uygulanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Demir şelatörü ajanlar

ATC kodu: V03AC03

Etki mekanizması:

Deferasiroks, demir için oldukça seçici olan, oral olarak aktif bir şelatördür (III). Demiri 2:1 oranında yüksek afiniteyle bağlayan, tridentat bir ligandır. Deferasiroks demirin özellikle dışkıyla atılımını artırır. Deferasiroks'un çinko ve bakıra afinitesi düşüktür ve bu metallerin serum düzeylerinde sürekli düşüşe neden olmaz.

Farmakodinamik etkiler:

Aşırı demir yükü olan, erişkin talasemi hastalarında demir dengesi ile ilgili bir metabolizma çalışmasında; günde 10, 20 ve 40 mg/kg deferasiroks suda dağılabilen tabletler; kilo başına vücuttan günde sırasıyla 0,119, 0,329 ve 0,445 mg demir uzaklaştırılmasını sağlamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Klinik etkililik çalışmaları deferasiroks suda dağılabilen tabletler ile gerçekleştirilmiştir. Deferasiroks dağılabilen tablet formülasyonu ile karşılaştırıldığında, deferasiroks film kaplı tabletlerin dozu, en yakın tam tablete yuvarlanmış deferasiroks dağılabilen tabletlerin dozundan %30 daha düşüktür (bkz. Bölüm 5.2).

Deferasiroks, kan transfüzyonları nedeniyle kronik demir yüklemesi olan 411 erişkin (yaş ≥ 16) ve 292 pediyatrik (2 ila <16 yaş arası) hastada araştırılmıştır. Pediyatrik hastalardan 52'si 2 ila 5 yaş arasındadır. Bu hastalar beta-talasemi, orak hücreli anemi ve diğer doğuştan ya da edinsel anemileri (miyelodisplastik sendromlar [MDS], Diamond-Blackfan sendromu, aplastik anemi ve nadir görülen diğer anemiler) nedeniyle transfüzyon uygulanan hastalardır.

Beta-talasemisi olan ve sık sık kan transfüzyonu uygulanan erişkin ve pediyatrik hastalarda günde 20 ve 30 mg/kg deferasiroks suda dağılabilen tabletin bir yıl boyunca kullanılması; vücuttaki total demiri işaret eden göstergelerde azalma sağlamış; karaciğerdeki demir konsantrasyonunu sırasıyla ortalama -0,4 ve -8,9 mg Fe/gram karaciğer dokusu (biyopsi kuru ağırlığı) azaltmış ve serum ferritin düzeylerinin ortalama olarak sırasıyla -36 ve -926 mikrogram/L azalmasına neden olmuştur. Aynı dozlardaki vücuttan atılan demir: vücuda giren demir oranlarının sırasıyla 1,02 ve 1,67 olması, sırasıyla net demir dengesinin ve vücuttan demir uzaklaştırılmasının sağlandığını göstermiştir. Deferasiroks, daha başka anemileri olan, demir yükü mevcut hastalarda da benzer terapötik yanıtlar elde edilmesine neden olmuştur. Günde 10 mg/kg deferasiroks suda dağılabilen tabletin 1 yıl boyunca kullanılması, seyrek olarak transfüzyon uygulanan veya değişim (exchange) transfüzyonu uygulanan hastalarda net demir dengesini sağlayacak dozlardır. Serum ferritin düzeylerinin her ay ölçülmesi, karaciğerdeki demir konsantrasyonu değişikliklerini yansıtmış ve serum ferritin düzeylerinin, tedaviye alınan yanıtın izlenmesinde kullanılabileceğini göstermiştir. MRI'nın kullanıldığı sınırlı klinik veriler (başlangıçta normal kardiyak fonksiyona sahip olan 29 hasta) deferasiroks 10-30 mg/kg/gün (suda dağılabilen tablet formülasyonu) ile 1 yıl tedavinin de kalpteki demir düzeylerini azaltabileceğini göstermektedir (ortalama olarak MRI T2*18,3 milisaniyeden 23,0 milisaniyeye yükselmiştir).

Beta-talasemisi olan ve transfüzyona bağlı aşırı demir yükü meydana gelen 586 hastada yapılan pivotal karşılaştırmalı çalışmanın ilk analizi, toplam hasta popülasyonu analizinde deferasiroks suda dağılabilen tabletlerin deferoksamin ile eşit etkinliğe sahip olduğunu göstermemiştir. Bu çalışmaya ilişkin post-hoc analize göre, karaciğer demir konsantrasyonu ≥ 7 mg Fe/g ka olan ve deferasiroks suda dağılabilen tablet (20 ve 30 mg/kg) ya da deferoksamin (35 ila ≥ 50 mg/kg) ile tedavi edilen, hasta alt grubunda, eşit etkinlik kriterleri elde edilmiştir. Ancak karaciğer demir konsantrasyonu < 7 mg Fe/g ka olan ve deferasiroks suda dağılabilen tablet (5 ve 10 mg/kg) ya

da deferoksamin (20 ila 35 mg/kg) ile tedavi edilen hastalarda, iki şelatöre ilişkin doz uygulamasındaki dengesizlikten dolayı eşit etkinlik gösterilmemiştir. Bu dengesizlik deferoksamin kullanan hastaların, protokolde belirtilen dozdan daha yüksek olması koşuluyla çalışma öncesi dozlarına devam etmelerine izin verilmesinden kaynaklanmıştır. Bu pivotal çalışmaya 6 yaşın altında elli altı hasta katılmış ve bunlardan 28'i deferasiroks suda dağılabilen tablet kullanmıştır.

Klinik öncesi ve klinik araştırmalara göre, deferasiroks suda dağılabilen tablet 2:1 doz oranında kullanıldığında (yani, deferoksamin dozunun yarısı kadar FEROUT dozu) deferoksamin kadar etkin olabilmektedir. Deferasiroks film kaplı tabletler için 3:1 doz oranı düşünülebilir (yani, deferoksamin dozunun sayısal olarak üçte biri değerinde bir deferasiroks film kaplı tablet dozu). Ancak, bu doz uygulama önerisi, klinik çalışmalarda prospektif olarak değerlendirilmemiştir.

Ayrıca, karaciğer demir konsantrasyonu ≥ 7 mg Fe/g ka olan, çeşitli nadir anemiler veya orak hücre hastalığının görüldüğü hastalarda 20 ve 30 mg/kg'a kadar deferasiroks suda dağılabilen tablet ile karaciğer demir konsantrasyonu ve serum ferritinde, beta-talasemili hastalarda gözlenene benzer bir azalmaya yol açmıştır.

MDS (düşük/orta-1 riskli) ve transfüzyonel aşırı demir yükü olan 225 hastada plasebo kontrollü randomize bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları deferasiroksun olaysız sağkalım (ölümcül olmayan kardiyak ya da karaciğer olaylarını içeren bir birleşik son nokta) ve serum ferritin seviyeleri üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu göstermektedir. Yetişkin MDS hastalarındaki güvenlik profili önceki çalışmalarla uyumludur.

2 ila <6 yaşları arasındaki (kayıtta) transfüzyonel hemosiderozisi olan ve deferasiroks kullanmış 267 çocuk ile yapılan 5 yıl süreli bir gözlemsel çalışmada, serum kreatinin düzeyinde $> \% 33$ artışın olduğu ve ≥ 2 ardışık değerlendirmede değerin normalin üst sınırının üstünde olduğu hastalar (% 3,1) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerinin normalin üst sınırının 5 katından daha yüksek olduğu hastalar (% 4,3) dahil olmak üzere, genel yetişkin ve daha büyük pediatrik popülasyonla karşılaştırıldığında 2 ila <6 yaşındaki pediatrik hastalarda Deferasiroksun güvenlik ve tolerabilite profilinde klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Çalışmayı tamamlayan 145 hastanın sırasıyla % 20 ve % 8,3'ünde münferit ALT ve aspartat aminotransferaz yükselmesine ilişkin durumlar bildirilmiştir.

Deferasiroks film kaplı ve suda dağılabilen tabletin, güvenliğini değerlendirmek için gerçekleştirilen bir çalışmada, transfüzyona bağlı talasemisi ya da miyelodisplastik sendromu olan 173 erişkin ve pediatrik hasta, 24 hafta boyunca tedavi edilmiştir. Film kaplı ve suda dağılabilen tabletler için benzer bir güvenlik profili gözlenmiştir.

Deferasiroks granül formülasyonunun dağılıbilir tablet formülasyonu ile karşılaştırıldığında tedavi uyumluluğunu, etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için transfüzyona bağlı anemi ve aşırı demir yükü olan 2 ila <18 yaş arası, 224 pediatrik hastada açık etiketli 1:1 randomize bir çalışma gerçekleştirildi. Çalışmadaki hastaların çoğunluğunda (142, %63,4) beta-talasemi majör vardı, 108 hasta (%48,2) daha önce demir şelasyon tedavisi (DŞT) kullanmamıştı

(ortalama yaş 2 yıl, %92,6'sı 2 ila <10 yaş arası) ve 116 kişi (%51,8) önceden demir şelasyon tedavisi görmüştür (ortalama yaş 7,5 yıl, %71,6'sı 2 ila <10 yaş arası) ve bunların %68,1'i daha önce deferasiroks almıştır. Daha önce DŞT kullanmamış hastalarda 24 haftalık tedaviden sonra gerçekleştirilen birincil analizde uyum oranı, deferasiroks suda dağılılabilen tabletler kolunda ve deferasiroks granül kolunda sırasıyla %84,26 ve %86,84 olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Benzer şekilde, iki tedavi kolu arasında serum ferritin (SF) değerlerinde başlangıça göre ortalama değişiklikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (dağılılabilen tabletler [DT] için -171,52 mikrogram/L [%95 GA: -517,40, 174,36] ve 4,84 mikrogram/L [%95 GA: -333,58, 343,27] granül formülasyonu için, ortalamalar arasındaki fark [granüller – DT] 176,36 mikrogram/L [%95 GA: -129,00, 481,72], iki taraflı p-değeri = 0,25). Çalışma, farklı zaman noktalarında (24 ve 48 hafta) deferasiroks granülleri ve deferasiroks dağılılabilen tablet kolları arasında tedaviye uyum ve etkinliğin farklı olmadığı sonucuna varmıştır. Güvenlik profili genel olarak granüller ve dağılılabilen tablet formülasyonları arasında karşılaştırılabilir düzeydedi.

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi sendromları ve aşırı demir yükü olan hastalarda deferasiroks suda dağılılabilen tablet ile tedavi 1 yıllık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmada iki farklı deferasiroks rejimi (5 ve 10 mg/kg/günlük başlangıç dozu, her bir kolda 55 hasta) ve denk plasebonun (56 hasta) etkililiği karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 145 yetişkin ve 21 pediatrik hasta kaydedilmiştir. Birincil etkililik parametresi karaciğer demir konsantrasyonunda (KDK) 12 aylık tedaviden sonra başlangıça göre meydana gelen değişiktir. İkincil etkililik parametrelerinden biri başlangıç ve dördüncü çeyrek arasında serum ferritinindeki değişiktir. 10 mg/kg/günlük başlangıç dozunda, deferasiroks suda dağılılabilen tablet toplam vücut demiri belirteçlerinde azalmalara yol açmıştır. Ortalamada karaciğer demir konsantrasyonu deferasiroks suda dağılılabilen tablet ile tedavi edilen hastalarda (başlangıç dozu 10 mg/kg/gün) 3,80 mg Fe/g ka azalmış ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda 0,38 mg Fe/g ka artmıştır (p<0,001). Ortalamada, serum ferritin düzeyi, deferasiroks suda dağılılabilen tablet ile tedavi edilen hastalarda (başlangıç dozu 10 mg/kg/gün) 222 mikrogram/L'ye kadar azalırken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda 115 mikrogram/L'ye kadar artış göstermiştir (p<0,001).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Deferasiroks film kaplı tabletler, deferasiroks suda dağılılabilen tablet formülasyonu ile karşılaştırıldığında daha yüksek biyoyararlanım göstermektedir. Film kaplı tablet formülasyonu (360 mg doz), açlık koşullarında plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altındaki ortalama alan (EAA) bakımından deferasiroks suda dağılılabilen tabletler (500 mg doz) ile eşdeğer bulunmuştur. C_{maks} değeri % 30 artmıştır (% 90 GA: % 20,3-% 40); ancak bir klinik maruziyet/yanıt analizi, bu gibi bir artışın klinik olarak anlamlı etkilerine dair bir kanıt ortaya koymamıştır.

Emilim:

Deferasiroks (suda dağılılabilen tablet formülasyonu), oral uygulama sonrasında yaklaşık 1,5 ila 4 saatlik maksimum plazma konsantrasyonuna kadar geçen medyan süre (T_{maks}) ile emilmektedir. Deferasiroksun (suda dağılılabilen tablet formülasyonu) mutlak biyoyararlanımı (EAA),

intravenöz doz ile karşılaştırıldığında yaklaşık % 70'tir. Film kaplı tablet formülasyonun mutlak biyoyararlanımı, belirlenmemiştir. Deferasiroks film kaplı tabletlerin biyoyararlanımı, suda dağılabilen tabletler ile elde edilenden % 36 daha yüksek olmuştur.

Sağlıklı gönüllülere açlık koşulları altında ve düşük oranda yağ içeren (yağ içeriği <% 10 kalori) ya da yüksek oranda yağ içeren (yağ içeriği >% 50 kalori) öğün ile birlikte film kaplı tabletlerin uygulanmasını içeren bir besin etkisi çalışması, EAA ve C_{maks} 'ın düşük oranda yağ içeren öğünden sonra hafif azaldığını göstermiştir(sırasıyla % 11 ve % 16 oranlarında). Yüksek oranda yağ içeren bir öğünden sonra EAA ve C_{maks} artmıştır (sırasıyla % 18 ve % 29 oranlarında). C_{maks} değerinde formülasyondaki değişikliğe bağlı artış ve yüksek oranda yağ içeren öğüne bağlı artış aditif olabilir ve bu nedenle film kaplı tabletlerin ya aç karnına ya da hafif bir öğünle birlikte alınması önerilmektedir.

Dağılım:

Deferasiroks, neredeyse tamamen serum albüminine olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda (% 99) bağlanır; deferasiroksun dağılım hacmi küçük olup erişkinlerde yaklaşık 14 litredir.

Biyotransformasyon:

Deferasiroksun ana metabolizma yolağı, ardından safra yoluyla vücuttan uzaklaştırılacağı glukuronidasyondur. Bu metabolizma sonucu meydana gelen glukuronidatların bağırsakta dekonjugasyonu ve tekrar emilimi (enterohepatik dolaşım) olasıdır. Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada, tek deferasiroks dozundan sonra, kolestiramin uygulanması deferasiroks maruziyetinde (EAA) % 45 azalma ile sonuçlanmıştır.

Deferasiroksun ana metabolik yolak glukronidasyon reaksiyonu, öncelikle UGT1A1 ve daha az olarak UGT1A3 tarafından gerçekleştirilir. Deferasiroksun insanlarda CYP450 aracılığıyla gerçekleşen (oksidatif) metabolizması, minör düzeyde (yaklaşık % 8) gibi görünmektedir. Hidroksiürenin, *in vitro* koşullarda deferasiroks metabolizmasını inhibe ettiği gözlenmemiştir.

Eliminasyon:

Deferasiroks ve metabolitleri vücuttan öncelikle (dozun % 84'ü) dışkı yoluyla uzaklaştırılır. Deferasiroksun ve metabolitlerinin böbrekler yoluyla uzaklaştırılan bölümü azdır (dozun % 8'i). Eliminasyon yarılanma-ömrü ($t_{1/2}$) ortalama 8–16 saat arasında değişmektedir. MRP2 ve MXR (BCRP) taşıyıcıları, deferasiroksun safra ile atılımında rol oynar.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Kararlı durum halinde deferasiroksun C_{maks} ve $EAA_{0-24saat}$ değerleri, dozla yaklaşık olarak doğrusal olacak şekilde artar. Çoğul dozları izleyen birikim faktörü, 1,3 - 2,3'tür.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Ergenlerin (12-≤ 17 yaş) ve çocukların (2-<12 yaş) tek ve çoklu dozlardan sonra deferasiroksa maruziyetinin erişkinlerdekinden düşük olduğu bulunmuştur. Altı yaşından küçük çocuklardaki maruziyet, erişkinlerdekinden % 50 kadar daha azdır. Deferasiroks dozu her hastada, alınan terapötik cevaba bakılarak ayarlandığı için bunun klinikte herhangi bir sonuca yol açması beklenmez.

Cinsiyet:

Kadınlarda deferasiroksun görünürdeki klirensi, erkeklere kıyasla % 17,5 oranında daha azdır. Deferasiroks dozu her hastada, alınan terapötik cevaba bakılarak ayarlandığı için bunun, klinikte herhangi bir sonuca yol açması beklenmez.

Geriatrik popülasyon:

Deferasiroksun yaşlı (65 veya daha ileri yaşta) hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir.

Karaciğer / Böbrek yetmezliği:

Deferasiroksun farmakokinetiği, böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Normalin üst sınırının 5 katına kadar olan karaciğer transaminaz düzeyleri, deferasiroks farmakokinetiği üzerinde etkili olmamıştır.

Deferasiroks suda dağılılabilen tabletlerin 20 mg/kg'lık tek dozunun kullanıldığı bir klinik çalışmada ortalama maruziyet, normal karaciğer fonksiyonuna sahip hastalar ile karşılaştırıldığında hafif karaciğer bozukluğu (Child-Pugh Sınıf A) olan hastalarda % 16 ve orta dereceli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh Sınıf B) olan hastalarda % 76 artmıştır. Hafif ila orta dereceli karaciğer bozukluğu olan hastalarda deferasiroksun ortalama C_{maks} değeri % 22 oranında artmıştır. Şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh Sınıf C) olan bir hastada maruziyet 2,8 kat artmıştır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik-öncesi veriler güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksik etki veya karsinojenik potansiyel üzerine yapılan konvansiyonel çalışmaların sonuçları temel alındığında, aşırı demir yükü bulunan hastalarda özel bir tehlikeyi göstermemiştir. Başlıca toksik bulgular; böbrek toksisitesi ve lens opasitesidir (katarakt). Yenidoğan ve genç hayvanlarda da benzer bulgularla karşılaşmıştır. Böbrek toksisitesinin öncelikle; daha önce demir yükü bulunmayan hayvanlardaki demir açığına bağlı olduğu düşünülmektedir.

In vitro genotoksikite testleri negatif çıkarken (Ames testi, kromozomal aberasyon testi) deferasiroks öldürücü dozlarda demir yükü olmayan sıçanların karaciğerinde değil kemik iliğinde *in vivo* mikronükleus oluşumuna neden olmuştur. Bu tip etkiler daha önce demir yüklenmiş sıçanlarda gözlenmemiştir. Deferasiroks 2 yıllık bir çalışmada sıçanlara ve 6 aylık bir çalışmada p53+/- heterozigot farelere uygulandığında karsinojenik bulunmamıştır.

Üreme toksisitesi potansiyeli, sıçanlarda ve tavşanlarda değerlendirilmiştir. Deferasiroks teratojenik etki göstermemiş ama gebe sıçanlara, demir yükü olmayan anne hayvanlarda şiddetle toksik olan yüksek dozlarda verildiğinde; iskelet ile ilgili yapısal varyasyonların sıklığında ve ölü doğan yavru sayısında artışa neden olmuştur. Deferasiroks, fertilite veya üreme üzerinde daha başka etkilere neden olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- Mikrokristalin selüloz pH 101
- Krospovidon
- Povidon K-30
- Poloksamer 188
- Mikrokristalin selüloz pH 102
- Kolloidal silikon dioksit
- Magnezyum stearat
- Hidroksipropil metilselüloz
- Kopovidon
- Polidekstroz
- Polietilen glikol
- Titanyum dioksit
- Orta zincirli trigliseritler
- Siyah demir oksit
- FD&C mavisi no.2 alüminyum lake

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PE/PVDC, alüminyum blisterler 30 Film Kaplı Tablet

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ali Raif İlaç Sanayi. A.Ş.

Kağıthane / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2018/228

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

27.04.2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ