

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FERRİPROX MR 1000 mg değiştirilmiş salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Deferipron 1000 mg

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz ila beyazımsı renkte, kapsül şeklinde, eğimli kenarı olan, bikonveks kaplı tabletlerdir. Tabletin bir yüzünün yarısında "APO" diğer yarısında "1000", diğer yüzünün bir yarısında "FPX" ve diğer yarısında "DR" baskıları bulunmaktadır. Tablet 8.9 mm x 20.6 mm x 6 mm ölçülerindedir ve çentiklidir. Böylece tablet eşit olarak ikiye bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- FERRİPROX MR monoterapisi, uygulanan şelasyon tedavisinin kontrendike olduğu veya yetersiz kaldığı talasemi major gözlemlenen hastalarda, aşırı demir yükünün tedavisi için kullanılmaktadır.
- Bir demir şelatörü kullanımının etkisiz olduğu veya başta kalp ile ilişkili olmak üzere hayatı tehdit eden durumların hızlı bir şekilde önlenmesi veya tedavisi için demir azaltımının gerekli olduğu durumlarda kombine kullanımda endikedir.
- FERRİPROX MR, orak hücre hastalığı veya diğer anemileri olan 8 yaş ve üzeri çocuklarda ve erişkinlerde transfüzyonel aşırı demir yükünün tedavisi için de endikedir.

Kullanım Kısıtlamaları

Miyelodisplastik sendromlu veya Diamond Blackfan anemisi olan hastalarda FERRİPROX MR'nin transfüzyonel aşırı demir yükünün tedavisi için etkililik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Deferipron tedavisi, talasemi, orak hücre hastalığı veya diğer anemilere bağlı transfüzyon ilişkili aşırı demir yükü olan pediatrik ve yetişkin hastalarının tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve sürdürülmelidir.

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

Deferipron genellikle vücut ağırlığına göre günlük toplam doz 75 mg/kg doz olarak yiyecek ile birlikte 12 saat arayla günde iki doz olarak verilir. Kg başına verilecek doz miktarı, hesaplamaya en yakın birim olan yarım tablete göre ayarlanmalıdır. Aşağıdaki tabloda 10 kg'lık artışlar halinde, vücut ağırlığına göre önerilen dozlar ve yaklaşık 75 mg/kg/gün doza ulaşmak için önerilen tablet sayısı verilmektedir.

Tablo-1: Günde 2 kez kullanılan FERRİPROX MR 1000 mg tablet için doz tablosu

Vücut ağırlığı (kg)	Toplam günlük doz (mg)	Tablet sayısı*	
		Sabah	Akşam
20	1500	0,5	1,0
30	2250	1,0	1,5
40	3000	1,5	1,5
50	3750	2,0	2,0
60	4500	2,0	2,5
70	5250	2,5	3,0
80	6000	3,0	3,0
90	6750	3,5	3,5

* en yakın yarım tablete yuvarlanmış tablet sayısı

100 mg/kg/gün üzerindeki günlük toplam doz, advers etkilerin potansiyel olarak artma riski nedeniyle tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 4.9).

Doz ayarlaması

FERRİPROX MR'nin vücuttaki demir miktarını düşürme etkisi, doz ve demir yüklemesinin derecesine bağlıdır. FERRİPROX MR tedavisine başlandıktan sonra, serum ferritin konsantrasyonları veya vücut demir yüküne işaret eden diğer indikatörler; 2-3 ayda bir vücut demir yükünün kontrolündeki şelasyon rejiminin uzun süreli etkinliğini değerlendirmek üzere takip edilmelidir. Doz ayarlaması, tedavi hedeflerine ve hastanın tedaviye yanıtına göre düzenlenmelidir (vücuttaki demir yükünün idamesi veya düşürülmesi). Eğer serum ferritin ölçümleri 500 mcg/l'nin altına düşerse deferipron ile tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Günde üç kez kullanılan FERRİPROX 500 mg film kaplı tabletlerden günde iki kez kullanılan FERRİPROX MR 1000 mg tabletlere geçerken doz ayarlaması

FERRİPROX MR günde 3 kez yerine iki kez alındığından, her dozda alınan tablet sayısı etkilenecektir (Bkz. Tablo 1: Günde iki kez kullanılan FERRİPROX MR 1000 mg tabletler için doz tablosu)

Diğer demir şelatörleriyle kullanıldığı durumlarda doz ayarlaması

Monoterapinin yetersiz olduğu hastalarda; FERRİPROX MR standart dozda (75 mg/kg/gün) deferoksamin ile birlikte kullanılabilir. Ancak, kullanılan doz günde 100 mg/kg'ı aşmamalıdır.

Demirin sebep olduğu kalp yetmezliği vakalarında, deferoksamin tedavisine, 75-100 mg/kg/gün dozunda FERRİPROX MR eklenmelidir. Deferoksaminin ürün bilgisine bakılmalıdır.

Aşırı demir azalması riski nedeniyle, serum ferritin seviyeleri 500 mcg/l altına düşen hastalarda demir şelatörlerinin eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda deferipron kullanımına ilişkin herhangi bir veri yoktur. (Bkz. Bölüm 5.2)

Son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda FERRİPROX MR'nin güvenliği ve farmakokinetiği bilinmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta karaciğer yetmezliği olan hastalarda deferipron kullanımına ilişkin herhangi bir veri yoktur (Bkz. Bölüm 5.2).

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda FERRİPROX MR'nin güvenliği ve farmakokinetiği bilinmemektedir.

Havuzlanmış klinik çalışma verilerine göre, Ferriprox ile tedavi edilen talasemi sendromlu 642 hastanın %7,5'inde ALT değerleri yükselmiştir. Ferriprox ile tedavi edilen 4 denek (%0,62) artan serum ALT seviyeleri nedeniyle, 1 denek (%0,16) ise hem ALT hem de AST'deki artış nedeniyle ilacı bırakmıştır. Havuzlanmış klinik çalışma verilerine göre, Ferriprox ile tedavi edilen orak hücre hastalığı veya diğer anemileri olan 196 hastanın %7,7'sinde ALT değerleri yükselmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Ferriprox'un talasemi sendromlarına bağlı transfüzyonel aşırı demir yükünün tedavisi için güvenliliği ve etkililiği, 8 yaşı ve üzerindeki pediyatrik hastalar için kanıtlanmıştır. Ferriprox'un bu endikasyon için kullanımı, talasemili yetişkin hastalarda klinik çalışmalardan elde edilen etkinlik kanıtları ve orak hücre hastalığı olan pediyatrik hastalarda güvenlilik kanıtları ile desteklenmektedir.

Orak hücre hastalığı veya diğer anemilere bağlı transfüzyonel aşırı demir yükünün tedavisinde Ferriprox'un güvenliliği ve etkililiği, FERRİPROX Tablet veya Şurup ile tedavi edilen 152 hasta arasında, yaşları 3 ila 16 arasında değişen 86 pediyatrik hastada yapılan yeterli ve iyi kontrollü bir çalışma ile gösterilmiştir. Çalışmaya 3 ila 12 yaşları arasında 56 hasta ile 12 ila 16 yaş arası 30 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların %76'sında orak hücre hastalığı mevcuttur. Çocuklar ve yetişkinler için önerilen başlangıç dozu ve doz değişiklikleri aynıdır.

LA38-0411 kodlu klinik çalışmada, sferositozlu (kalıtsal dahil) 14 hasta (3-15 yaşı), piruvat kinaz eksikliği olan 2 hasta (4 ve 6 yaşı), diseritropoietik anemili 2 hasta (10-12 yaşı) ve hemolitik anemili 2 hasta (8 ve 10 yaşı) tedavi edilmiştir.

Ferriprox Tabletlerin güvenliliği ve etkililiği, 8 yaşı altındaki kan transfüzyonları nedeniyle kronik aşırı demir yükü olan pediyatrik hastalarda kanıtlanmamıştır. 8 yaşı altındaki çocuklarda Ferriprox'un şurup formu 3 yaşımdan itibaren kullanılabilir.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik hastalar için önerilen farklı bir pozoloji yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde ya da yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 6.1)

- Tekrarlayan nötropeni öyküsü
- Agranülositoz öyküsü
- Gebelik (Bkz. Bölüm 4.6)
- Emzirme (Bkz. Bölüm 4.6)
- Deferipronun neden olduğu nötropenin mekanizması tam olarak bilinmediği için, hastalar nötropeni ile ilişkili olduğu bilinen ya da agranülositoza neden olabilen ilaçları kullanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).
- Deferipron uygulamasıyla ilişkili olarak Henoch-Schönlein purpurası, ürtiker ve deri döküntülü periorbital ödem rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nötropeni / Agranülositoz

Deferipronun, agranülositoz da dahil nötropeniye neden olduğu bilinmektedir (Bkz. Bölüm 4.8). Hastanın mutlak nötrofil sayısı (MNS), tedavinin ilk yılı boyunca her hafta izlenmelidir. Tedavisinin ilk yılında nötrofil sayısındaki herhangi bir düşüş nedeniyle FERRİPROX MR kullanımı kesintiye uğramamış hastalarda, MNS izleme sıklığı, bir yıllık deferipron tedavisinden sonra hastanın kan transfüzyon aralığına (her 2-4 haftada bir) uzatılabilir.

Haftalık MNS izlemeden 12 aylık FERRİPROX MR tedavisinden sonra transfüzyon vizitleri sırasında izlemeye geçiş, hastanın tedavi sırasında gerekli olan risk minimizasyon önlemlerini anladığına ilişkin hekimin değerlendirmesine göre, bireysel hasta bazında düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Klinik çalışmalarda, haftalık olarak nötrofil sayısının izlenmesinin, nötropeni ve agranülositoz vakalarının saptanmasında etkili olduğu görülmüştür. FERRİPROX MR tedavisinin durdurulması ile nötropeni ve agranülositoz da ortadan kalkmaktadır, ancak ölümcül agranülositoz vakaları bildirilmiştir. Hastada, deferipron tedavisi gördüğü sırada bir enfeksiyon gelişmesi halinde, derhal tedaviye ara verilerek nötrofil sayımı daha sık aralıklarla yapılmalı ve takip edilmelidir.

Hastalar; ateş, boğaz ağrısı, grip gibi enfeksiyona işaret eden semptomların ortaya çıkması halinde derhal doktorlarını bilgilendirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Hasta enfeksiyon yaşarsa deferipron tedavisi derhal durdurulmalıdır.

Nötropeni vakalarının tedavisi ile ilgili öneriler aşağıda yer almaktadır. Deferipron tedavisine başlamadan önce tedavi yönetimi amacıyla hasta için protokol hazırlanması önerilmektedir.

Hasta nötropenik ise deferipron tedavisine başlanmamalıdır. Başlangıçtaki mutlak nötrofil sayımı (MNS) $1.5 \times 10^9/l$ 'den düşükse, agranülositoz ve nötropeni riski daha yüksektir.

Nötropeni vakası görülmesi halinde ($MNS < 1.5 \times 10^9/l$ ve $> 0.5 \times 10^9/l$):

Hastanın derhal deferipron ve nötropeniye neden olabilecek diğer tıbbi ürünlerin kullanımını durdurması istenir. Mutlak nötrofil sayısı 500-1500/ml olan hastalarda ilaç kesilmeli ve düzelmeye kadar izlenmelidir. Daha sonra potansiyel yararın potansiyel riskten daha fazla olması durumunda yeniden başlanabilir. Mutlak nötrofil sayısı $< 500/ml$ ise tedavi kesilmesine ek olarak hastaneye yatış düşünülmelidir. Enfeksiyon riskini azaltmak için hastanın diğer kişilerle teması sınırlandırılır. Tanı konulur konulmaz, çekirdekli alyuvar hücrelerinin varlığına göre düzeltilmiş beyaz kan hücre sayımı (WBC), nötrofil sayımı ve platelet sayımını da içeren tam kan sayımı (TKS) yapılır ve bu işlem her gün tekrarlanır. Nötropenin iyileşmesinden sonra hastanın tamamen iyileştiğinden emin olmak için, takip eden üç hafta boyunca TKS, WBC, nötrofil ve platelet sayımlarının sürdürülmesi tavsiye edilir. Nötropeniyle aynı zamanda bir enfeksiyon geliştiğine dair kanıt olması halinde, gerekli kültür ve teşhis prosedürleri uygulanarak, uygun bir tedaviye başlanır.

Agranülositoz vakalarının görülmesi halinde ($MNS < 0.5 \times 10^9/l$):

Yukarıdaki verilen talimatlara uyulur ve olayın tanımlandığı gün, granülosit koloni uyarıcı faktörü tedavisi gibi uygun bir tedaviye başlanır ve bu tedavi hastanın durumu düzelene kadar her gün sürdürülür. Hasta koruyucu karantinaya alınır ve klinik endikasyon varsa hastaneye yatırılır.

Talasemi sendromlu 642 hastanın havuzlanmış klinik çalışma verilerinde agranülositoz insidansı %1,7, orak hücre hastalığı veya diğer anemileri olan 196 hastanın havuzlanmış klinik çalışma verilerinde ise insidans %1,5'tir. Ferriprox ile ilişkili agranülositozun mekanizması bilinmemektedir. Agranülositoz ve nötropeni genellikle Ferriprox'un kesilmesiyle düzelir, ancak ölüme yol açan agranülositoz vakaları da raporlanmıştır.

Tekrar deneme (rechallenge) konusundaki bilgiler çok sınırlıdır. Bu nedenle, nötropeni durumunda, yeniden deneme, yalnızca potansiyel fayda risklerden daha fazla ise önerilebilir. Agranülositoz durumunda ise yeniden deneme kontrendikedir.

Karsinojenisite / mutajenisite / fertilite üzerindeki etkileri

Genotoksisite çalışmalarından elde edilen sonuçlar, deferipronun karsinojenik potansiyelinin göz ardı edilemeyeceğini göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Deferipronun fertilite üzerindeki etkisini inceleyen herhangi bir hayvan deneyi bulunmamaktadır.

Plazma çinko (Zn^{2+}) konsantrasyonu

Plazma çinko konsantrasyonunun izlenmesi ve düşük olması halinde destekleyici önlem alınması önerilir.

HIV pozitif ya da bağışıklık sistemi zayıf diğer hastalar

HIV pozitif ya da bağışıklık sistemi zayıf diğer hastalarda deferipron kullanımına ilişkin herhangi bir veri yoktur. Deferipronun nötropeni ve agranülositozla ilişkili olduğu düşünülecek olursa, bağışıklık sistemi zayıflamış hastalarda tedaviye başlamadan önce risk/yarar hesabının iyi yapılması gerekir.

Böbrek ya da karaciğer yetmezliği ve karaciğer fibrozu olan hastalar

Böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda deferipron kullanımına ilişkin herhangi bir veri yoktur (bkz. Bölüm 5.2). Deferipron esas olarak böbrekler yoluyla atıldığı için, böbrek

yetmezliği bulunan hastalarda komplikasyon riskinin daha yüksek olduğu kabul edilebilir. Benzer şekilde, deferipron karaciğerde metabolize olduğu için, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk olan hastalarda dikkatli hareket etmek gerekir. Deferipron tedavisi sırasında, bu hastalarda böbrek ve karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Serum alanin aminotransferazda (ALT) ısrarlı bir yükselme varsa, deferipron tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir.

Talasemi hastalarında, karaciğer fibrozisi ile aşırı demir yüklenmesi ve/veya Hepatit C arasında bir ilişki vardır. Hepatit C hastalarında demir şelasyonunun optimal düzeyde olmasına dikkat edilmelidir. Bu hastalarda karaciğer histolojisinin dikkatle izlenmesi önerilir.

İdrarda renk değişikliği

Hastalar, demir-deferipron kompleksinin atılması nedeniyle idrarlarında kırmızımsı/kahverengi bir renk değişikliği olabileceği konusunda uyarılmalıdır.

Nörolojik bozukluklar

Önerilen maksimum dozun 2,5- katından yüksek bir dozla birkaç yıl tedavi gören çocuklarda nörolojik bozukluklar gözlenmiştir, ancak standart deferipron dozu kullanımı ile de bu etkiler gözlenmiştir. Deferipron tedavisi verilirken, 100 mg/kg/gün üzerindeki dozların önerilmediği unutulmamalıdır. Nörolojik bozukluklar görülürse deferipron kullanımına devam edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.8 ve Bölüm 4.9)

Diğer demir şelatörleri ile birlikte kullanım

Kombinasyon tedavisinin kullanımı, vakaya göre değerlendirilmelidir. Tedaviye verilen yanıt, düzenli aralıklarla değerlendirilmeli ve yan etkilerin oluşumu yakından takip edilmelidir. Deferipron ve deferoksaminin kombine kullanımı esnasında, ölümcül olaylar ve yaşamı tehdit eden durumlar (agranülositoz nedeniyle) bildirilmiştir. Herhangi bir şelatör ile monoterapinin yeterli olduğu veya serum ferritin seviyelerinin 500 mcg/l altına düştüğü durumlarda, deferoksamin ile kombine tedavi önerilmemektedir. Ferriprox ve deferasiroksun kombine kullanımı ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır ve bu tür kombine kullanımının düşünülmesi durumunda dikkat edilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Deferipronun neden olduğu nötropeninin mekanizması tam olarak bilinmediği için, deferipron tedavisi gören hastalar nötropeniyle ilişkili olduğu bilinen ya da agranülositoza neden olabilen ilaçları kullanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Deferipronun metalik katyonlara bağlanma özelliği nedeniyle, alüminyum bazlı antiasitler gibi trivalan katyona-bağlı ilaçlarla deferipron arasında etkileşim potansiyeli bulunmaktadır. Bu nedenle, alüminyum bazlı antiasitler ve deferipronun eş zamanlı kullanılmaması, iki ilaç arasında en az 4 saatlik bir ara verilmesi önerilmektedir.

Deferipronun, C vitamini ile birlikte kullanılmasının güvenliliği konusunda resmi bir çalışma yoktur. Bildirilen advers etkiler göz önüne alındığında, deferipronla C vitamini birlikte kullanıldığında dikkatli olmak gerekmektedir.

FERRİPROX MR, UGT1A6 inhibitörleri (örn., diklofenak, probenesid veya silimarin) ile birlikte kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X (kontrendike)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

İlacın klastojenik ve teratojenik özellikleri nedeniyle (bkz. Bölüm 5.3), deferipron tedavisi gören doğurgan yaştaki kadınların gebe kalmamaya dikkat etmeleri ve gebeliği önleyici tedbirler almaları önerilmektedir. Gebe olduğunu fark eden ya da gebe olmayı planlayan kadınlar deferipron tedavisini derhal bırakmalıdırlar (Bkz. Bölüm 4.3).

Üreme potansiyeli olan kadınlara FERRİPROX MR ile tedavi sırasında ve son dozdan sonra en az 6 ay boyunca, üreme potansiyeli olan kadın partnerleri olan erkeklere ise FERRİPROX MR ile tedavi sırasında ve son dozdan sonra en az 3 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi

Gebelik döneminde kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi gözlenmiştir. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Hamile kadınlara deferipron almayı derhal bırakmaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

FERRİPROX MR gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Deferipronun insan sütünde salgılanıp salgılanmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılmış herhangi bir prenatal veya postnatal üreme çalışması bulunmamaktadır. Emziren kadınların deferipron kullanmamaları gerekir. Deferipron tedavisinin zorunlu olduğu durumlarda emzirmeye son verilmelidir. (bkz. Bölüm 4.3).

Hayvan çalışmalarında deferipron için gösterilen tümörijenite potansiyeli de dahil olmak üzere, emziren çocukta ciddi advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle hastalara, FERRİPROX MR ile tedavi sırasında ve son dozdan en az 2 hafta sonrasına kadar emzirmenin önerilmediği hatırlatılmalıdır.

Üreme yeteneği/fertilite

Hayvanlarda fertilite veya erken embriyonik gelişime dair herhangi bir etki görülmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler:

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilere ilişkin herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Deferipronla yapılan klinik çalışmalarda en yaygın bildirilen yan etkiler hastaların %10'undan fazlasında bildirilmiş olan mide bulantısı, kusma, karın ağrısı ve kromatüridir. Deferipronla yapılan klinik çalışmalarda bildirilen en şiddetli advers reaksiyon hastaların yaklaşık %1'inde bildirilmiş nötrofil sayısının $0.5 \times 10^9/l$ 'den düşük olduğu agranülositozdur. Hastaların yaklaşık %5'inde daha az şiddetli nötropeni epizodları bildirilmiştir.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Advers reaksiyonların sıklığı: 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 $< 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo-2 Advers Reaksiyonların Listesi

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın ($\geq 1/10$)	Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)	Sıklığı bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Nötropeni Agranülositoz	
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Hipersensitivite reaksiyonları
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		İştah artışı	
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı	
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı Karın ağrısı Kusma	İshal	

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın (≥ 1/10)	Yaygın (≥1/100 ila <1/10)	Sıklığı bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları			Döküntü Ürtiker Henoch-Schönlein purpurası
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Artralji	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Kromatüri		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Yorgunluk	
Araştırmalar		Karaciğer enzimlerinde artış	

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Deferipronla yapılan klinik çalışmalarda bildirilen en ciddi advers etki, % 1,1 (100 hasta- tedavi yılı başına 0,6 vaka) insidans gösteren agranülositozdur (nötrofiller < 0.5x10⁹/l) (bkz. Bölüm 4.4). Sistemik aşırı demir yükü olan hastalarda toplu klinik çalışmalardan elde edilen veriler, agranülositoz epizodlarının %63'ünün tedavinin ilk altı ayında, %74'ünün ilk yıl içinde ve %26'sının tedaviden sonra gerçekleştiğini göstermiştir. İlk agranülositoz epizodunun başlangıcına kadar geçen medyan süre 190 gün (22 gün-17,6 yıl aralığında) ve klinik araştırma çalışmalarında medyan süre 10 gündür. Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen agranülositoz epizodlarının %8,3'ünde ölümcül bir sonuç gözlenmiştir.

Daha az şiddetli nötropeninin gözlenen insidansı (nötrofil<1.5x10⁹/l) ise %4,9'dur (100 hasta-yılı için 2,5 vaka). Bu oran; alitta yatan nötropeni insidansı yüksek talasemi hastalarında, özellikle de hipersplenizmi olan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Deferipron tedavisi gören hastalarda, genellikle hafif ve geçici özellikte diyare bildirilmiştir. Gastrointestinal etkiler genellikle tedavinin başlangıç evresinde daha sık görülmekte ve hastaların çoğunda tedavinin kesilmesine neden olmadan birkaç hafta içinde düzelmektedir. Bazı hastalarda, deferipron dozunu önce azaltmak ve daha sonra kademeli olarak arttırmak yararlı olabilir. Deferipron tedavisi gören hastalarda, bir ya da daha fazla eklemden kendini belli eden hafif ağrılardan, efüzyon ve belirgin sakatlığa yol açabilecek kadar ağır seyreden artrite kadar uzanan artropati olayları da bildirilmiştir. Hafif artropatiler çoğunlukla geçicidir.

Deferipron alan hastalarda, serumdaki karaciğer enzimlerinde yükselme bildirilmiştir. Bu hastaların büyük kısmında artış, asemptomatik ve geçici olup dozun azaltılmasına ya da tedavinin kesilmesine gerek kalmadan başlangıç değerlerine dönmüştür (bkz. Bölüm 4.4)

Bazı hastalarda, demir yüklenmesinde artış veya hepatit C'ye bağlı olarak hastanın fibrozunda ilerleme görülmüştür.

Hastaların çok az bir kısmında, deferiprona bağlı olarak plazmada çinko düzeyi düşük bulunmuştur. Oral çinko desteğiyle düzey normale dönmüştür.

100 mg/kg/gün olan maksimum önerilen dozun 2,5 katından yüksek bir dozla gönüllü olarak

birkaç yıl tedavi gören çocuklarda, serebellar semptomlar, diplopi, lateral nistagmus, psikomotor yavaşlama, el hareketleri ve aksiyel hipotoni gibi nörolojik bozukluklar görülmüştür. Pazarlama sonrası deneyimlerde standart deferipron dozu ile tedavi gören çocuklarda; hipotoni vakası, dengesizlik, yürüyememe ve hipotoni ile beraber uzuv hareketi yapamama raporlanmıştır. Bu nörolojik bozukluklar, deferipronun kesilmesiyle kademeli olarak gerilemiştir. (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.9).

Deferoksamin ile kombinasyon tedavisinin klinik çalışmalar, pazarlama sonrası deneyimler ve yayımlanan literatürlerde gözlemlenen güvenlik profili, monoterapi için karakterize edilenle uyumlu bulunmuştur.

Klinik araştırmaların birleştirilmiş güvenlik veri tabanından elde edilen veriler (Ferriprox monoterapisi için 1343 hasta-yıl maruziyeti ve Ferriprox ile deferoksamin için 244 hasta-yıl maruziyeti), "kalp hastalıkları", "kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları" ile "renal ve üriner hastalıklar" için Sistem Organ Sınıflandırması kapsamında görülen advers reaksiyonların sıklığında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) farklılıklar göstermiştir. "Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları" ile "renal ve üriner hastalıkların" insidansı, monoterapiye kıyasla kombinasyon tedavisinde daha düşüktür; "kalp hastalıklarının" insidansı, monoterapiye kıyasla kombinasyon tedavisinde daha yüksektir. Monoterapiye kıyasla kombinasyon tedavisi esnasında bildirilen daha yüksek orandaki "kalp hastalıkları", büyük olasılıkla, kombinasyon tedavisi uygulanan hastalarda daha önceden var olan kalp rahatsızlıklarının insidansının yüksek olması ile ilişkilidir. Kombinasyon tedavisi uygulanan hastalarda kardiyak olayların dikkatli olarak takip edilmesi gerekmektedir (bkz. bölüm 4.4).

Kombinasyon tedavisi uygulanan 18 çocuk ve 97 yetişkin tarafından deneyimlenen advers reaksiyonların insidansı, artropati haricinde, iki yaş grubu arasında anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (çocukların %11,1'ine karşın, yetişkinlerin hiçbirinde $p=0.02$). 100 hasta-maruziyet yılı başına reaksiyonların oran değerlendirmesi, yalnızca ishal oranının, yetişkinlere (2,01, $p=0.01$) kıyasla çocuklarda (11,1) anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir.

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 aşımı vakası bildirilmemiştir. Bununla birlikte, 100 mg/kg/gün olan önerilen maksimum dozun 2,5 katından yüksek bir dozla gönüllü olarak birkaç yıl tedavi gören çocuklarda serebellar semptomlar, diplopi, lateral nistagmus, psikomotor yavaşlama, el hareketleri ve aksiyel hipotoni gibi nörolojik bozukluklar görülmüştür. Bu nörolojik bozukluklar, deferipronun kesilmesiyle kademeli olarak gerilemiştir.

Doz aşımı durumunda, hastanın klinik durumunun yakından izlenmesi gerekir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer tüm tedavi edici ürünler, Demir şelasyon ajanı
ATC kodu V03AC02

Etki mekanizması:

Etkin madde demire 3:1 molar oranda bağlanan bir bidentat ligand olan deferiprondur (3-hidroksi- 1,2-dimetilpiridin-4-on).

Farmakodinamik etkiler:

Klinik çalışmalar Ferriprox'un demir atılımını arttırmada etkili olduğunu ve transfüzyona bağımlı talasemi hastalarında günde toplam 75 mg/kg dozun serum ferritin ile değerlendirilen demir birikiminin ilerlemesini önleyebileceğini göstermiştir. Majör talasemili hastalarda demir dengesi üzerine yayımlanmış literatürden elde edilen veriler; Ferriprox ile deferoksaminin eşzamanlı kullanımının (her iki şelatörün de aynı gün içinde, eşzamanlı veya sıralı olarak uygulanması, ör. Ferriprox'un gündüz, deferoksaminin gece verilmesi) ilaçların tek başlarına kullanıldıkları durumdan daha fazla demir atılıma neden olduğunu göstermiştir. Bahsi geçen araştırmalardaki Ferriprox dozları, 50 ila 100 mg/kg/gün arasında değişmekte olup; deferoksamin dozları, 40 ila 60 mg/kg/gün arasında değişmektedir. Bununla birlikte, şelasyon tedavisi, her zaman demirin sebep olduğu organ hasarına karşı koruma sağlamamaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

LA16-0102, LA-01 ve LA08-9701 çalışmaları, transfüzyona bağlı talasemi hastalarında serum ferritini kontrol etmek açısından Ferriprox ve deferoksamin etkilerini karşılaştırmıştır. Ferriprox ve deferoksamin, bu hastalarda sürekli transfüzyonla demir uygulanmasına karşın vücut demir yükünü azaltma veya net stabilizasyon oluşturma açısından eşdeğer etki göstermiştir. (regresyon analizine göre, serum ferritinde negatif bir eğilim olan hasta oranı açısından iki tedavi grubu arasında fark yoktur; $p > 0.05$).

Miyokardiyal demir yükünü ölçmek için manyetik rezonans görüntülemesi (MRI), T2* de kullanılmıştır. Aşırı demir yükü, konsantrasyona bağlı MRI T2*sinyal kaybı yaratmıştır. Böylece, artmış miyokardiyal demir, miyokardiyal MRI T2* değerlerini azaltmıştır. Miyokardiyal MRI T2* değerleri 20 milisaniyeden azsa, kalpte aşırı demir birikimine işaretler. Tedavi sırasında MRI T2* artışı, demirin kalpten atıldığına işaretler. MRI T2* değerleri ve kalp fonksiyonu arasında pozitif bir ilişki vardır (Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)) ile ölçülerek gösterilmiştir).

Çalışma LA16-0102, transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında kardiyak demir yükü azaltma ve kalp fonksiyonunu iyileştirme etkisi açısından Ferriprox ve deferoksamin etkilerini karşılaştırmıştır (LVEF ile ölçülür). Kalbinde aşırı demir yükü olan 61 hasta önce deferoksamin ile tedavi edilerek ya deferoksamine devam etmek (ortalama doz 43 mg/kg/gün; N=31) veya Ferriprox ilacına geçmek için (ortalama doz 92 mg/kg/gün N=29) randomize edilmiştir. 12 aylık çalışma süresince, Ferriprox kalpteki demir yükünü azaltmak açısından deferoksaminden üstün olmuştur. Ferriprox ile tedavi edilen hastalarda kardiyak T2* 3 milisaniyeden daha fazla

iyileşmiştir, deferoksamin ile tedavi edilen hastalarda bu değişim 1 milisaniye civarında olmuştur. Aynı zaman noktasında, Ferriprox grubunda LVEF başlangıca göre, 3.07 ± 3.58 mutlak birim (%) artmıştır, deferoksamin grubunda 0.32 ± 3.38 mutlak birim (%) artmıştır (gruplar arası değişim; $p=0.003$).

Çalışma LA12-9907, son 4 yıldır Ferriprox (N=54) veya deferoksamine (N=75) ile tedavi edilen 129 talasemi majör hastasında sağ kalımı, kalp hastalığı insidansını ve kalp hastalığını ilerlemesini karşılaştırmıştır. Kardiyak son noktalar, ekokardiyogram, elektrokardiyogram, New York Kalp Vakfı sınıflaması ve kardiyak nedenli ölüm açısından değerlendirilmiştir. İlk değerlendirmede kalp fonksiyon bozukluğu olan hasta yüzdesi açısından anlamlı fark yoktur. (%13 – Ferriprox ve %16 -deferoksamin). İlk değerlendirmede kalbinde fonksiyon bozukluğu olan hastalardan deferipron ile tedavi edilenlerden hiçbirinde kardiyak durumu kötüleşmemiştir ancak deferoksamin alan hastalardan dördünde kardiyak durum kötüleşmiştir (%33). ($p=0.245$). İlk muayenede hiç kalp hastalığı olmadığı halde, deferoksamin ile tedavi edilen hastalardan 13 tanesinde (%20,6) yeni teşhis edilen kardiyak disfonksiyon oluşmuşken, bu rakam Ferriprox grubunda ikidir (%4,3). ($p=0.013$). Sonuç olarak, ilk muayeneden itibaren deferoksamin ile karşılaştırıldığında, Ferriprox alan daha az sayıda hastada kardiyak disfonksiyon kötüleşmiştir. (%4 ve %20, $p=0.007$).

Yayımlanmış literatür verileri, firma destekli çalışmanın bulgularıyla uyumludur ve deferoksamin ile karşılaştırıldığında, Ferriprox ile tedavi edilen hastalarda kalp hastalığının daha az görüldüğünü ve/veya sağkalımın artmış olduğunu ortaya koymaktadır.

Randomize, placebo kontrollü, çift-kör bir çalışmada, daha önce standart şelasyon monoterapisi ile subkütanöz olarak deferoksamin alan ve hafif ve orta şiddette kardiyak demir yüküne (8 ila 20 ms arasında miyokardiyal T2*) sahip talasemi majör hastalarında Ferriprox ve deferoksamin ile eşzamanlı terapinin etkisi değerlendirilmiştir. Devam eden randomizasyonda, 32 hastaya deferoksamin (5 gün/hafta süresince 34,9 mg/kg/gün) ve Ferriprox (75 mg/kg/gün) terapisi ve 33 hastaya deferoksamin monoterapisi (5 gün/hafta süresince 43,4 mg/kg/gün) uygulanmıştır. Bir yıllık çalışma terapisinden sonra, eş zamanlı şelasyon terapisi gören hastalarda serum ferritin düzeylerinde büyük oranda azalması (Eş zamanlı tedavide 1574 mcg/l ila 598 mcg/l aralığında iken, deferoksamin monoterapisi ile 1379 mcg/l ila 1146 mcg/l aralığında, $p<0.001$), MRI T2*'deki artışla değerlendirildiğinde miyokardiyal demir yükünde anlamlı derecede daha fazla azalma (11,7 ms - 17,7 ms aralığındaki eş zamanlı tedavi, 12,4 ms - 15,7 ms aralığındaki deferoksamin monoterapisi ile karşılaştırıldığında, $p = 0.02$) ve ayrıca yine MRI T2*'deki artışla değerlendirildiğinde karaciğer demir konsantrasyonunda anlamlı derecede daha fazla düşüş görülmüştür (4.9 ms - 10.7 ms aralığındaki eş zamanlı tedavi, 4.2 ms - 5.0 ms aralığındaki deferoksamin monoterapisi ile karşılaştırıldığında, $p <0.001$)

Çalışma LA37-1111, sağlıklı gönüllülerde kardiyak QT aralığı süresinde deferipronun tekli terapötik (33 mg/kg) ve supratherapötik (50 mg/kg) oral doz etkisini değerlendirmek amacıyla yürütülmüştür. Terapötik dozun LS ortalamaları ile plasebo arasındaki maksimum fark 3,01 milisaniye (%95 tek-terafli UCL: 5,01 milisaniye) iken supratherapötik dozun LS ortalamaları ile plasebo arasındaki maksimum fark 5,23 milisaniye (%95 tek-terafli UCL:7,19 milisaniye) olarak bulunmuştur. Ferriprox'un , QT aralığının önemli ölçüde uzamasına sebep olmadığı sonucuna varılmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

FERRİPROX MR oral uygulamadan 5 ila 10 dakika sonra kanda belirmesi ile gastrointestinal sistemin yukarı kısımlarından hızla absorbe edilir. Pik serum konsantrasyonuna, sağlıklı denekler tarafından aç karnına alındığında tek bir dozdan yaklaşık 2 saat sonra ulaşılır. Yiyeceklerle birlikte alınması tabletlerin farmakokinetiğini etkilemez.

1000 mg'lık tek bir tablet dozundan sonra, serumdaki ortalama maksimum deferipron konsantrasyonu (C_{maks}) yaklaşık 6 mcg/ml'dir ve konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki ortalama toplam alan (EAA) yaklaşık 28 mcg saat/ml'dir.

Dağılım:

Sağlıklı kişilerde deferipronun dağılım hacmi yaklaşık 1-L/kg'dır. Deferipronun plazma proteinlerine bağlanma oranı %10'dan azdır.

Biyotransformasyon:

Deferipron en fazla oranda glukuronid konjugatına metabolize olur. Bu metabolit, deferipronun, 3-hidroksi grubunun inaktivasyonu nedeniyle demir bağlama kapasitesine sahip değildir. Günde iki kez FERRİPROX MR maruziyetinin pik noktası ve derecesi, tokluk koşulları altında kararlı halde 24 saat boyunca günde üç kez alınan Ferriprox 500 mg film kaplı tabletlere eşdeğerdir. Buna göre, hasta 500 mg film kaplı tabletlerden günde iki kez kullanılan FERRİPROX MR'ye geçtiğinde, toplam günlük dozda herhangi bir ayarlama yapılması gerekmez.

Eliminasyon:

Deferipronun %90'ından fazlası, alımdan 5 ila 6 saat sonra plazmadan atılır. Oral uygulamayı takiben ilk 24 saatte idrarda %75 ila %90'ı başlıca metabolit olarak geri kazanılır. Deferipronun eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 2 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Tek bir 33 mg/kg Ferriprox film kaplı tablet oral dozunun, böbrek fonksiyon bozukluğunun güvenliliği, tolere edilebilirliği ve farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendirmek için açık uçlu, randomize olmayan, paralel grup bir klinik çalışma yürütülmüştür. Denekler, tahmini glomerüler filtrasyon hızına (eGFR) göre 4 gruba ayrılmıştır: sağlıklı gönüllüler ($eGFR \geq 90$ mL/dak/1,73m²), hafif böbrek yetmezliği ($eGFR$ 60-89 mL/dak/1,73m²), orta derecede böbrek yetmezliği ($eGFR$ 30-59 mL/dak/1,73m²) ve şiddetli böbrek yetmezliği ($eGFR$ 15-29 mL/dak/1,73m²) olarak değerlendirilmiştir. Deferiprona ve metaboliti deferipron 3-O-glukuronide sistemik maruziyet, PK parametreleri C_{maks} ve EAA ile değerlendirildi.

Böbrek yetmezliğinin derecesine bakılmaksızın, Ferriprox dozunun çoğu ilk 24 saat içinde deferipron 3-O-glukuronid olarak idrarla atılmıştır. Deferiprona sistemik maruziyet üzerinde böbrek yetmezliğinin önemli bir etkisi görülmemiştir. İnaktif 3-O-glukuronide sistemik maruziyet, eGFR'nin azalmasıyla artmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Ferriprox dozaj rejiminde herhangi bir ayarlamaya gerek yoktur. Son

evre böbrek hastalığı olan hastalarda FERRİPROX MR'nin güvenliliği ve farmakokinetiği bilinmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğunun tek bir 33 mg/kg Ferriprox film kaplı tablet dozunun güvenliliği, tolerabilitesi ve farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendirmek için açık uçlu, randomize olmayan, paralel bir grup klinik çalışması gerçekleştirilmiştir. Denekler, Child-Pugh sınıflandırma skoruna göre 3 gruba ayrıldı: sağlıklı gönüllüler, hafif karaciğer yetmezliği (Sınıf A: 5-6 puan) ve orta derecede karaciğer yetmezliği (Sınıf B: 7-9 puan). Deferiprona ve metaboliti deferipron 3-O-glukuronide sistemik maruziyet, PK parametreleri C_{maks} ve EAA ile değerlendirildi.

Deferipron EAA'lar tedavi grupları arasında farklılık göstermedi, ancak C_{maks} , hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda sağlıklı gönüllülere kıyasla %20 azaldı. Sağlıklı gönüllülere kıyasla hafif ve orta derecede yetmezliği olan hastalarda deferipron-3-O-glukuronid EAA %10 ve C_{maks} %20 azalmıştır. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan bir denekte ciddi akut karaciğer ve böbrek hasarı şeklinde bir advers olay görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçlarından hareketle, hafif veya orta derecede bozulmuş karaciğer fonksiyonu olan hastalarda FERRİPROX MR doz rejiminde herhangi bir ayarlamaya gerek yoktur.

Şiddetli karaciğer yetmezliğinin deferipron ve deferipron 3 O-glukuronidin farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda FERRİPROX MR'nin güvenliliği ve farmakokinetiği bilinmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Deferipronun farmakokinetiği, pediyatrik popülasyon üzerinde incelenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Deferipronun farmakokinetiği, geriatrik popülasyon üzerinde incelenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Fare, sıçan, tavşan, köpek ve maymunlar üzerinde klinik öncesi deneyler gerçekleştirilmiştir.

Demir yüklenmesi yapılmamış hayvanlara 100 mg/kg/gün ve üzeri doz verildiğinde, en sık rastlanan bulgular kemik iliği hiposelülritesi ve periferik kanda beyaz kan hücreleri, kırmızı kan hücreleri ve/veya trombosit sayımında azalmadır.

Demir yüklemesi yapılmamış hayvanlara 100 mg/kg/gün ve daha fazla doz verildiğinde, timusda, lenfoid dokularda ve testiste atrofi, adrenalde hipertrofi bildirilmiştir.

Deferipronla hayvanlarda yapılan bir karsinogenesis çalışması yoktur. Deferipronun genotoksik potansiyeli bir dizi *in vivo* ve *in vitro* testle değerlendirilmiştir. Deferipron doğrudan bir mutajenik etki göstermemiştir. Bununla birlikte *in vitro* tayınlarda ve *in vivo* olarak hayvanlarda klastojenik etki göstermiştir.

Üreme ile ilgili çalışmalarda deferipron, demir yüklemesi yapılmamış sıçan ve tavşanlara en az 25 mg/kg/gün kadar düşük dozlarda verildiğinde teratojenik ve embriyotoksik etki göstermiştir.

Çiftleşmeden önce ve terminasyon (erkek) dönemine kadar veya erken gebelik sürecinde (dişi), 28 gün (erkek) veya 2 hafta (dişi) boyunca oral yolla günde 2 kez 75 mg/kg Deferipron alan

demir yüklenmemiş dişi ve erkek sıçanlarda fertilite veya erken embriyonik gelişim belirtileri görülmemiştir. Test edilen tüm dozlarda, dişilerde, beklenen çiftleşme zamanı sürecinde gecikme gözlenmiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılmış bir prenatal ve postnatal üreme çalışması bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet:

Hipromelloz asetat süksinat
Hafif magnezyum oksit
Silika, susuz koloidal
Magnezyum stearat

Kaplama:

Trietil sitrat
Talk
Titanyum dioksit
Metakrilik asit-etil akrilat kopolimer %30 dağılımlı (1:1)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

60 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

50 tabletlik kutu her biri 10 tablet olmak üzere 5 adet alüminyum blister içerir.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Chiesi İlaç Tic. A.Ş

İnkılap Mah. Dr. Adnan Büyükdenez Cad. Kelif Plaza 3. Blok No:2 İç Kapı No: 7
Ümraniye / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2026/62

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 06.03.2026

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ