

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

ENFEROX 500 mg suda dağılabilen tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde:

Her bir suda dağılabilen tablet 500 mg Deferasiroks içerir.

Yardımcı Maddeler:

Laktoz monohidrat 475,92 mg

Sodyum lauril sülfat 8,48 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Suda dağılabilen tablet.

Beyaz renkli, yuvarlak, düz, çentiksiz tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ENFEROX 2 yaş ve üzeri çocuklarda ve erişkinlerde, kan transfüzyonlarına bağlı kronik demir yüklenmesinin (transfüzyonel hemosideroz) tedavisinde kullanılır.

ENFEROX ayrıca transfüzyona bağlı olmayan talasemi semptomları (α -talasemi intermedia, β -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 $\mu\text{g/l}$ olması) tedavisinde endikedir. Karaciğer demir konsantrasyonu $< 3\text{mg/g}$ kuru ağırlık veya serum ferritin < 300 $\mu\text{g/l}$ olduğunda tedavi sonlandırılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi:

ENFEROX tedavisine, yaklaşık 20 ünite (yaklaşık 100 mL/kg) eritrosit süspansiyonu transfüzyonundan sonra veya kronik demir yüklemesi olduğuna işaret eden klinik izleme bulguları ortaya çıktığında (serum ferritin düzeyi > 1000 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. Aşırı demir yükünü uzaklaştırmaya ilişkin karar, şelasyon tedavisinden beklenen klinik fayda ve riskler göz önüne alınarak hastaya göre kişisel olarak verilmelidir.

Başlangıç dozu

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesinin ENFEROX ile tedavisinde önerilen başlangıç dozu 20 mg/kg'dır.

Ayda >14 mL/kg (yaklaşık >4 ünite) eritrosit süspansiyonu transfüzyonu alan ve vücuttaki demir yükünün azaltılması amaçlanan erişkinlerde başlangıç dozu olarak günde 30 mg/kg ENFEROX kullanılması düşünülebilir.

Ayda <7 mL/kg (yaklaşık <2 ünite) eritrosit süspansiyonu transfüzyonu alan ve vücuttaki demir yükünün aynı düzeyde devam ettirilmesi amaçlanan erişkinlerde başlangıç dozu olarak günde 10 mg/kg ENFEROX kullanılması düşünülebilir.

Halen deferoksaminle tedavinin başarıyla yürütüldüğü hastalarda ENFEROX başlangıç dozu, deferoksamin dozunun sayısal olarak yarısı kadar düşünülmelidir (örneğin haftanın 5 günü, günde 40 mg/kg deferoksamin [veya eşdeğeri] olan bir hasta ENFEROX tedavisine, başlangıç dozu olarak günde 20 mg/kg ile geçmelidir)

İdame dozu

Serum ferritin düzeylerinin her ay izlenmesi ve bu izleme sonuçlarına göre ENFEROX dozunun gerekirse her 3-6 ayda bir ayarlanması önerilir. Doz ayarlamaları 5-10 miligram/kilogramlık basamaklar şeklinde yapılabilir ve hem hastadan alınan terapötik cevap, hem de terapötik hedefler (idame veya demir yükünün azaltılması) göz önünde tutularak gerçekleştirilmelidir.

30 mg/kg'lık dozlarda yeterince kontrol edilemeyen (örneğin serum ferritin düzeyleri sürekli 2500 mikrogram/L'nin üzerinde olan ve zaman içerisinde düşme eğilimi göstermeyen) hastalarda, 40 mg/kg'a kadar dozlar düşünülebilir. 30 mg/kg üzerindeki dozlarda kullanılan ENFEROX ile uzun vadeli etkililik ve güvenlik verileri henüz kısıtlıdır (doz artırmasından sonra ortalama 1 yıl izlenen 264 hasta). 30 mg/kg'a varan dozlarda sadece çok az hemosideroz kontrolü elde edilirse, ilave artıma (maksimum 40 mg/kg'a) tatmin edici bir kontrol sağlamayabilir ve alternatif tedavi seçenekleri dikkate alınabilir. 30 mg/kg üzerindeki dozlarda tatmin edici bir kontrol elde edilemezse, bu dozlarda tedavi sürdürülmemeli ve mümkün olduğunda alternatif tedavi seçenekleri düşünülmelidir. 40 mg/kg'dan daha yüksek dozlar, bu düzeydeki dozlarda klinik tecrübeler sınırlı olduğundan önerilmemektedir.

Serum ferritin düzeyi hedef değere ulaşmış (genellikle 500 ve 1000 mikrogram/L arasında) olan hastalarda, serum ferritin düzeylerinin hedef aralıklarda tutulması için dozun 5 ila 10 mg/kg adımlarla azaltılması düşünülmelidir.

30 mg/kg'dan yüksek dozlarda tedavi edilen hastalarda, kontrol elde edildiğinde (örn., serum ferritin düzeyleri tutarlı olarak 2,500 µg/l'nin altında ve zaman içerisinde azalma eğilimi gösteriyor) dozda 5 ila 10 mg/kg'lık basamaklar halinde azaltmalar düşünülmelidir. Serum ferritin değeri hedef değere ulaşmış (genellikle 500 ve 1000 mikrogram/L arasında) olan hastalarda, serum ferritin düzeylerinin hedef aralıklarda tutulması için dozun 5 ila 10 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 (LIC) ≥ 5 mg Fe/g ka veya serum ferritin > 800 mikrogram/L olması) başlatılmalıdır. LIC değerlendirmesi yapılmayan hastalarda aşırı şelasyon riskinin en aza indirgenmesi için şelasyon tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır.

Başlangıç dozu:

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromlarının tedavisinde ENFEROX için önerilen başlangıçtaki günlük doz 10 mg/kg vücut ağırlığıdır.

Doz ayarlamaları:

Serum ferritin aylık olarak izlenmesi önerilmektedir. Hastanın LIC 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 5 ila 10 mg/kg'lik doz artışları düşünülmelidir. 20 mg/kg'den yüksek dozlar önerilmemektedir çünkü transfüzyona bağımlı olmayan talasemi sendromları olan hastalarda bu düzeyin üzerindeki dozlarla deneyim bulunmamaktadır.

LIC'nin değerlendirilmediği ve serum ferritin düzeyinin $\leq 2,000$ mikrogram/L olduğu hastalarda doz uygulaması 10 mg/kg'yi geçmemelidir.

Dozun > 10 mg/kg'ye arttırıldığı hastalarda LIC'nin < 7 mg Fe/g ka veya serum ferritin $\leq 2,000$ mikrogram/L olması durumunda dozun 10 mg/kg veya daha altına azaltılması önerilmektedir.

Vücut demir düzeyi yeterli düzeye indirildikten sonra (LIC < 3 mg Fe/g ka veya serum ferritin < 300 mikrogram/L) tedavi kesilmelidir ve yeniden tedavi önerilmeyebilir.

Uygulama şekli:

ENFEROX, günde 1 defa, aç karnına, yemekten en az 30 dakika önce, tercihen her gün aynı saatte alınmalıdır. Tabletler, bir bardak (100 - 200 mL) su veya portakal ya da elma suyu içerisinde, ince bir süspansiyon meydana gelinceye kadar karıştırılarak eritilir. Süspansiyon içildikten sonra, bardakta kalabilecek herhangi bir artık, az miktarda su veya meyve suyuyla yeniden süspansiyon haline getirilerek içilmelidir. Tabletler çiğnenmemeli veya tüm olarak yutulmamalıdır. Ürünün karbonatlı içecek veya süt içinde dispersiyonu, sırasıyla köpürme ve yavaş dağılma nedeniyle tavsiye edilmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

ENFEROX böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır ve kreatinin klerensi < 60 ml/dakikanın altında olan hastalarda kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği

ENFEROX hepatik bozukluğu olan gönüllülerde yapılan bir klinik çalışmada araştırılmıştır. ENFEROX şiddetli hepatik bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz.

bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Orta şiddette hepatik bozukluğu olan (Child-Pugh B) hastalar için başlangıç dozu yaklaşık % 50 oranında azaltılmalıdır ve ENFEROX bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Karaciğer fonksiyonu, bütün hastalarda tedavi başlatılmadan önce, tedavinin ilk ayında 2 haftada bir ve bundan sonra ayda bir izlenmelidir (Bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon

23 aylıktan küçük çocuklarda ENFEROX'un etkililiği ve güvenliliği saptanamamıştır. Mevcut veri yoktur.

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi olan 2-17 yaş aralığındaki pediyatrik hastalarda pozoloji önerileri, erişkin hastalardaki gibidir. Doz hesaplanırken, pediyatrik hastaların vücut ağırlığında zaman içerisinde meydana gelen değişiklikler göz önünde bulundurulmalıdır.

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 10 mg/kg'ı aşmamalıdır. Bu hastalarda, aylık serum ferritin değerlendirmelerine ek olarak, aşırı şelasyonu önlemek için LIC ve serum ferritin daha yakından izlenmesi çok önemlidir. Serum ferritin ≤ 800 mikrogram/l olduğunda LIC üç ayda bir izlenmelidir.

Geriatrik 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

- Kreatinin klerensi < 60 mL/dakika olan hastalarda,
- Diğer demir şelatör tedavileri ile kombinasyonların güvenliliği saptanamamış olduğundan, bu tip kombinasyonlarda,
- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda, kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- ENFEROX renal yetmezlik dahil olmak üzere renal bozukluğa; hepatik yetmezlik dahil olmak üzere hepatik bozukluğa ve gastrointestinal kanamaya neden olabilir.
- 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. Bunların doza bağımlı olduğu görülmüştür. Serum kreatinin artışı olan hastaların yaklaşık üçte ikisinde değerler, doz ayarlaması ile birlikte <%33 düzeyine dönmüştür. Kalan üçte birlik grupta serum kreatinin artışı her zaman dozun azaltılması ya da kesilmesine yanıt vermemiştir. Deferasiroks'un 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 ENFEROX ve/veya düşük oranlarda transfüzyon almakta olan hastalar (erişkin bir hasta için <7 ml/kg/ay paketlenmiş kırmızı kan hücresi ya da <2 ünite/ay) için özel dikkat gösterilmelidir. Klinik çalışmalarda, 30 mg/kg'ın üzerine doz yükseltme sonrasında renal advers olaylarda artış gözlenmemiş olmakla birlikte, 30 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 klerensi (erişkinlerde Cockcroft-Gault veya MDRD formülü ve pediatriklerde Schwartz formülü ile hesaplanan) ve/veya plazma sistatin C düzeyleri, Deferasiroks ile 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 endike olduğu şekilde izlenmelidir. Metabolik asidoz gelişen hastalarda ENFEROX tedavisinde kesinti düşünülmelidir.

Erişkin hastalarda, arka arkaya iki vizitte serum kreatinin düzeyinde, tedavi öncesi ölçümlerin ortalamasından >%33 oranında bir artış meydana gelirse ve tahmini kreatinin klerensi, normal aralığın alt sınırının altına düşerse (<90 ml/dk) ve bunlar başka nedenlere bağlanamaz ise, kullandığı günlük doz 10 mg/kg düşürülebilir. Pediatrik hastalarda, arka arkaya iki vizitte tahmini kreatinin klerensi, normal aralığın alt sınırının altına düşerse (<90 ml/dk) ve/veya serum kreatinin düzeyleri, yaşa uygun üst sınırının üzerine yükselirse, doz 10 mg/kg düşürülebilir.

Doz düşürüldükten sonra erişkin ve pediatrik hastalarda serum kreatinin düzeyinde, tedavi öncesi ölçümlerin ortalamasından >%33 oranında bir artış gözlenirse ve/veya hesaplanan kreatinin klerensi, normal aralığın altına düşerse, tedaviye ara verilmelidir. Birey bazında klinik

şartlara bağlı olarak tedaviye yeniden başlanabilir.

Proteinüri testleri ayda bir yapılmalıdır. Gereklik bazında renal tübüler fonksiyonun ek göstergeleri (örn. diyabeti olmayan hastalarda glikozüri ve düşük serum potasyum, fosfat, magnezyum ve ürat düzeyleri, fosfatüri, aminoasidüri) de izlenebilir. Tübüler göstergelerin düzeylerinde anormallikler olduğu takdirde ve/veya klinik durumun gerektirmesi halinde dozun azaltılması ya da tedaviye ara verilmesi düşünülebilir. Renal tubulopati temelde, Deferasiroks ile tedavi edilen beta-talasemili çocuklarda ve ergenlerde görülmüştür.

Dozun azaltılmasına ya da tedaviye ara verilmesine rağmen serum kreatinin düzeylerinde önemli artış devam ediyorsa ve ayrıca böbrek fonksiyonunun başka bir göstergesinde (örn. proteinüri, Fanconi Sendromu) inatçı anormallik varsa hasta bir böbrek hastalıkları uzmanına sevk edilmelidir ve ek uzmanlık alanlarınca incelemeler (böbrek biyopsisi) de düşünülebilir.

- 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 olguları bildirilmiştir. Karaciğer yetmezliği olgularının çoğu, önceden mevcut karaciğer sirozu dahil önemli morbiditesi olan hastalarda görülmüştür. Bununla birlikte, katkı faktörü ya da kötüleştirici faktör olarak deferasiroksun rolü dışlanamaz (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, ENFEROX 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.

ENFEROX, şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önerilmemektedir (Child-Pugh Sınıfı C) (bkz. bölüm 5.2)

Aşırı demir yükünü uzaklaştırma kararı beklenen klinik fayda ve şelasyon tedavisinin risklerine göre bireysel bazda alınmalıdır (Bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemili çocuklarda veriler kısıtlıdır. Sonuç olarak, ENFEROX tedavisi pediatrik popülasyonda yan etkileri tespit etmek ve demir yükünü takip etmek üzere yakından izlenmelidir. Ayrıca, transfüzyona bağımlı olmayan talasemili yoğun aşırı demir yükü olan çocukları ENFEROX ile tedavi etmeden önce hekim bu tip hastalarda uzun vadeli maruziyetin sonuçlarının halihazırda bilinmediğinin bilincinde

olmalıdır.

Güvenlilik Takibi İçin Öneriler

Test	Takip Sıklığı
Serum kreatinin, kreatinin klerensi, ve/veya plazma sistatin C	Tedaviden önce iki kez. Tedavinin ilk ayında ve doz değişikliği yapıldıktan sonraki ilk ay boyunca her hafta, sonrasında ayda bir.
Proteinüri	Aylık
Renal tubular fonksiyonu ile ilgili diğer testler (diyabetik olmayanlarda glikozüri, ve serum potasyum, fosfat, magnezyum veya ürat seviyesinin	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.	Pediyatrik hastalarda yılda bir defa.

Renal:

Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda, genellikle normal aralık içerisinde olmak üzere, serum kreatinin değerinde progresif olmayan artışlar bildirilmiştir.

Deferasiroks'un pazarlama sonrası kullanımının ardından, bazıları ölümle sonuçlanan akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir (Bkz. 4.8. İstenmeyen etkiler). Nadir olarak diyaliz gerektiren akut renal yetmezlik vakaları görülmüştür.

Ölümlerin çoğu, birden fazla ko-morbiditesi olan ve hematolojik hastalıklarının ileri evrelerinde bulunan hastalarda görülmüştür. Komplikasyon riski yüksek olan, önceden mevcut böbrek sorunları olan, yaşlı, ko-morbid durumları olan ve böbrek fonksiyonlarını zayıflatıcı ilaç kullanan hastalarda serum kreatinin düzeylerinin izlenmesine özellikle dikkat edilmelidir. Serum kreatinin ve/veya kreatinin klerensi değerlerinin tedaviye başlamadan önce iki kez ve daha sonra ayda bir ölçülmesi önerilmektedir.

Önceden mevcut olan renal hastalıkları bulunan hastalar veya renal fonksiyonu baskılayabilecek tıbbi ürünleri kullanan hastalar komplikasyonlar açısından daha yüksek riske sahip olabilir ve bu hastalarda, tedavinin başlamasından veya değiştirilmesinden sonra birinci ayda haftalık olarak ve sonrasında aylık olarak serum kreatinin ve/veya kreatinin klerensinin izlenmesi tavsiye edilmektedir. Kreatinin klerensi 40 ve 60 mL/dakikanın arasında olan hastalarda, özellikle eş zamanlı ilaç kullanımı, dehidratasyon veya şiddetli enfeksiyonlar gibi renal fonksiyonu bozabilecek ilave risk faktörlerinin olduğu durumlarda özel dikkat gösterilmelidir.

Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda renal tübülöpati bildirilmiştir. Bu hastaların büyük çoğunluğunu beta talasemisi olan ve serum ferritin düzeyleri <1,500 mikrogram/L olan çocuklar

ve adolesanlar oluşturmuştur.

Ayda bir proteinüri testleri yapılmalıdır.

Deferasiroks ile tedavi edilmiş hastaların böbreklerinde tübüler bozukluklar ve RTA (renal tübüler asidoz) vakaları bildirilmiştir. Tübüler belirteçlerin düzeylerinde anormallikler gözlenirse ve/veya klinik endikasyon varsa doz azaltılabilir ya da doz uygulamasına ara verilebilir. Diyare ya da kusma gözlenen hastalarda yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

Erişkin hastalarda serum kreatinin düzeyleri, ilerleyici olmayan bir şekilde, ardı ardına iki vizitte tedavi öncesindeki ölçümlerin ortalamasının %33'ünden daha fazla yükselecek ve bu yükselmeler başka nedenlerle açıklanamayacak olursa, günlük ENFEROX dozu 10 mg/kg azaltılabilir (Bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Pediyatrik hastalarda serum kreatinin düzeyleri, ardı ardına iki vizitte, hastanın yaşına göre normalin üst sınırını aşarsa doz, 10 mg/kg azaltılabilir.

Eğer serum kreatinin düzeyleri normalin üst sınırını aşıp yükselmeye devam edecek olursa, ENFEROX tedavisi durdurulmalıdır. ENFEROX tedavisine bireysel klinik koşullara bağlı olarak yeniden başlanabilir.

Hepatik:

ENFEROX şiddetli hepatik bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalarda önerilmemektedir (Bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). ENFEROX tedavisi sadece başlangıç karaciğer transaminaz düzeyleri normal aralığın üst sınırının 5 katına kadar olan hastalarda başlatılmıştır. Deferasiroksun farmakokinetiği bu tarz transaminaz düzeylerinden etkilenmemiştir. Deferasiroks büyük oranda glukuronidasyon ile uzaklaştırılır ve az oranda (yaklaşık % 8) oksidatif sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilir.

Nadir olmakla birlikte (%0.3), klinik çalışmalarda, normal aralığın üst sınırının 10 mislinden yüksek, hepatiti akla getiren transaminaz yükselmeleri gözlenmiştir. Deferasiroks kullanan hastalarda, bazıları ölümle sonuçlanan karaciğer yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Bu raporların büyük kısmı, ölümle sonuçlanan karaciğer sirozu ve çoklu organ yetmezliği gibi anlamlı komorbiditelerin gözlemlendiği bazı hastalarla ilişkilidir (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler). Diğer yandan, ENFEROX'un katkı sağlayıcı ya da güçlendirici bir faktör olarak bu olaylardaki rolü dışlanamamaktadır (Bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler). Başlangıçtaki karaciğer fonksiyonu normal olan ya da altta yatan hastalıkla bağlantılı, yaşamı tehdit eden ilave komplikasyonların olmadığı hastalarda karaciğer yetmezliği gelişmemiştir.

Tedavi başlatılmadan önce, tedavinin ilk ayında 2 haftada bir ve daha sonra ayda bir serum transaminazları, bilirubin ve alkalin fosfataz değerlerinin kontrol edilmesi önerilmektedir. Serum transaminaz düzeyleri, başka bir nedenle açıklanamayacak şekilde yüksekse ve yükselmeye devam ederse ENFEROX tedavisi durdurulmalıdır. Karaciğer fonksiyon testlerindeki anormalliklerin nedeni açıklık kazandıktan ya da test sonuçları normale döndükten sonra; ENFEROX tedavisine daha düşük bir dozda ihtiyatla yeniden başlanması ve daha sonra dozun yavaş yavaş artırılması düşünülebilir.

Beklenen yaşam süresi kısa olan hastalarda (örn., yüksek risk miyelodisplastik sendromlar), özellikle komorbiditelerin advers olaylar riskini artırabileceği durumlarda, ENFEROX'un faydaları sınırlı olabilir ve riskler daha ağır basabilir. Bu nedenle bu hastalarda ENFEROX önerilmemektedir. Advers reaksiyonların (özellikle diyare) yüksek sıklığı nedeniyle yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Transfüzyon bağımlısı olmayan talasemi hastası çocuklarda veriler çok sınırlıdır (Bkz. bölüm 5.1). Bu nedenle, yan etkilerin tespit edilebilmesi ve demir yükünün izlenebilmesi için pediatrik popülasyonda ENFEROX tedavisi yakından izlenmelidir. Ek olarak, ağır şekilde aşırı demir yüklenmesi olan transfüzyon bağımlı olmayan talasemi hastası çocuklar ENFEROX ile tedavi edilmeden önce, hekim, bu tür hastalarda uzun süreli maruziyetin neticelerinin halihazırda bilinmediğinin bilincinde olmalıdır.

Gastrointestinal:

Deferasiroks tedavisi sırasında çocuklar ve adolesanlar dahil olmak üzere hastalarda gastrointestinal (GI) kanama ve üst GI sistem ülserleri bildirilmiştir. Sindirim sistemi perforasyonu ile sonuçlanan ülserler hakkında raporlar bulunmaktadır. Özellikle, ilerlemiş hematolojik maligniteleri ve/veya düşük trombosit sayımları olan yaşlı hastalarda olmak üzere, ölümcül GI hemorajileri bildirilmiştir. Bazı hastalarda çoklu ülser görülmüştür (Bkz. 4.8. İstenmeyen etkiler). Hekimler ve hastalar Deferasiroks tedavisi sırasında GI ülserasyon ve hemoraji belirti ve semptomları açısından dikkatli olmalı ve ciddi bir GI advers olaydan şüphelenildiği takdirde derhal ilave tetkik ve tedaviye başlamalıdır. NSAİİ'ler, kortikosteroidler ya da oral bisfosfonatlar gibi ülserojenik potansiyeli olduğu bilinen ilaçlarla ve antikoagülanlarla kombinasyon halinde ENFEROX kullanan hastalarda ve trombosit sayımı $<50 \times 10^9/L$ olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (Bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Deri rahatsızlıkları:

Pazarlama sonrası dönemde Stevens-Johnson Sendromu (SJS) vakaları bildirilmiştir. Daha şiddetli diğer deri reaksiyonları açısından risk (TEN [toksik epidermal nekroliz], DRESS [eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu]) göz ardı edilemez. SJS veya başka bir şiddetli deri hastalığından şüpheleniliyorsa ENFEROX tedavisi derhal sonlandırılmalı ve tekrardan kullanılmamalıdır.

Deferasiroks tedavisi sırasında nadir eritema multiforme vakaları rapor edilmiştir.

Deferasiroks tedavisi sırasında deri döküntüleri görülebilir. Hafif-orta şiddetteki deri döküntüleri gelişen hastalarda Deferasiroks tedavisine, bu döküntülerin çoğu zaman kendiliğinden yok olması nedeniyle, doz ayarlaması yapılmaksızın devam edilebilir. Tedavinin durdurulmasını gerektiren daha şiddetli deri döküntüleri gelişen hastalarda ise tedaviye deri döküntüleri kaybolduktan sonra daha düşük dozda olmak üzere tekrar başlanabilir ve doz daha sonra yavaş yavaş artırılabilir. Şiddetli vakalarda tedaviye yeniden başlanırken, kısa bir süre oral steroid tedavisi de kullanılabilir.

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 İstenmeyen etkiler). Eğer reaksiyonlar şiddetli ise ENFEROX tedavisi kesilmeli ve uygun tıbbi müdahaleler gerçekleştirilmelidir.

Görme ve işitme:

Deferasiroks tedavisi sırasında işitme (işitme duyusunun azalması) ve göz (lens opasiteleri) bozukluklarının gelişebildiği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Deferasiroks tedavisine başlanmadan 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 ağırlaşmış) ve ağırlaşmış anemi rapor edilmiştir. Bu hastaların çoğunda daha önceden, sıklıkla kemik iliği yetmezliği ile ilişkili hematolojik bozuklukların olduğu bildirilmiştir (Bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bununla birlikte, katkıda bulunan ya da alevlendirici rolü göz ardı edilemez. Açıklanamayan sitopeni gelişen hastalarda ENFEROX tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir.

Dikkate alınacak diğer unsurlar:

Hastanın tedaviye verdiği cevabın değerlendirilmesi amacıyla serum ferritin düzeylerinin her ay ölçülmesi önerilir (Bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). 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 vermek düşünülmelidir.

Serum kreatinin, serum ferritin ve serum transaminazlar ile ilgili yapılan test sonuçları kaydedilmeli ve düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Klinik çalışmalarda 5 yaşa kadar takip edilen çocuklarda, Deferasiroks kullanımı büyüme gecikmesi ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak pediatrik hastaların boyu ve vücut ağırlığı, genel bir ihtiyat önlemi olarak düzenli aralıklarla (her 12 ayda bir) izlenmelidir.

Kardiyak disfonksiyonu, aşırı demir yüklenmesinde bilinen bir komplikasyondur. Aşırı demir yüklenmesi olan hastaların Deferasiroks ile uzun dönem tedavisi süresince kardiyak fonksiyon izlenmelidir.

Deferasiroks, bu gibi kombinasyonların güvenli olduğu gösterilmiş olmadığından, demir şelasyonu sağlayan diğer tedavilerle birlikte kullanılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün bileşiminde laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün bileşiminde sodyum ihtiva eder; dozu nedeniyle sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmez.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

ENFEROX'un sistemik maruziyetini azaltabilen ajanlar:

Deferasiroks'un diğer demir şelatör tedavileri ile kombinasyonlarının güvenliliği saptanmamıştır. Bu nedenle diğer demir şelatör tedavileri ile kombine edilmemelidir.

Enterohepatik geri döngünün derecesini saptama amaçlı mekanistik bir çalışmada kolestiramin, deferasiroks maruziyetini önemli ölçüde azaltmıştır.

Deferasiroks metabolizasyonu UGT enzimlerine bağlıdır. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada Deferasiroks (30 mg/kg tek doz) 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, Deferasiroks'un güçlü UGT indükleyicilerle birlikte uygulanması (örn., rifampisin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir), Deferasiroks etkililiğinde bir azalmaya yol açabilir. Hastanın serum ferritin düzeyi beraber kullanım sırasında ve sonrasında izlenmelidir ve gerektiği takdirde Deferasiroks dozunda ayarlama yapılmalıdır.

Gıda ile etkileşim:

Besinlerle birlikte alınması, deferasiroks biyoyararlanım oranını değiştirebilen derecelerde artırmıştır. Bu nedenle Deferasiroks, aç karnına ve yemekten en az 30 dakika önce, tercihen her gün aynı saatte alınmalıdır (Bkz. bölüm 4.2, Pozoloji ve uygulama şekli).

CYP3A4 tarafından metabolize edilen midazolam ve diğer ajanlar ile etkileşimi:

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, Deferasiroks 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 bağlı olarak, deferasiroks CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilen maddeler ile (örneğin; siklosporin, simvastatin, hormonal doğum kontrol hapları, bepridil, ergotamin) kombinasyon halinde kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

CYP2C8 tarafından metabolize edilen repaglinid ve diğer ajanlar ile etkileşim:

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, Deferasiroks (30 mg/kg/gün tekrarlı doz) ve CYP2C8 substratı repaglinidin (0.5 mg tek doz) eşzamanlı uygulanması, repaglinidin EAA ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla %131 (%90 GA: %103 - %164) ve %62'lik (%90 GA: %42 - %84) artışa yol açmıştır. Repaglinid için 0.5 mg'dan daha yüksek dozlar ile etkileşim belirlenmemiş olduğundan, deferasiroks ile repaglinidin eşzamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır. Deferasiroks ve repaglinid birlikte uygulanacaksa, glikoz düzeyleri dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir. Deferasiroks ve paklitaksel gibi diğer CYP2C8 substratları arasındaki etkileşim olasılığı dışlanamaz.

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 etkilenebilmiştir; fakat kronik doz uygulaması ile birlikte teofilin C_{maks} değerinde bir artış beklenmektedir. 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 terapötik indekse sahip maddeler için (örn., klopabin, tizanidin), teofilin ile aynı öneriler geçerlidir.

Diğer bilgiler:

Sağlıklı gönüllülerde Deferasiroks ve digoksin arasında etkileşim görülmemiştir .

Deferasiroks ve C vitamininin birlikte kullanılması ile ilgili klinik çalışma yapılmamıştır. Günde 200 miligrama varan dozlarda C vitamininin kullanılmasına, olumsuz sonuçlarla ilişkili bulunmamıştır.

Önerilmeyen eşzamanlı kullanım sonucu oluşabileceği öngörülen etkileşimler:

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, kortikosteroidler ya da oral bisfosfonatlar gibi ülserojenik potansiyeli olduğu bilinen ilaçlarla ve antikoagülanlarla kombinasyon halinde Deferasiroks kullanan hastalarda gastrointestinal toksisite riskini arttırabilir (Bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Deferasiroks'un antikoagülanlar ile eşzamanlı uygulanması da gastrointestinal kanama riskini yükseltebilir. Deferasiroks, bu maddeler ile kombine edildiğinde yakın klinik izlem gerekmektedir.

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'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ENFEROX, hormonal kontraseptiflerin etkisini azaltabilir (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri).

Gebelik dönemi

Önlem olarak ENFEROX gebelerde, açıkça gerekli olmadığı sürece kullanılmamalıdır. Deferasiroksun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz.

kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Deferasiroksun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, deferasiroksun hızlı ve yoğun biçimde sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ENFEROX tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ENFEROX tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. ENFEROX kullanan annelerin, bebeklerini emzirerek beslemeleri önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Hayvanlarda, dişi ve erkek fertilitesi üzerinde advers etki bulunmamıştır. İnsanlar için veri mevcut değildir.

Üreme toksisitesi potansiyeli, sıçanlarda ve tavşanlarda değerlendirilmiştir. Deferasiroks teratojen etki göstermemiş ama gebe sıçanlara, demir yükü olmayan anne hayvanlarda şiddetle toksik olan yüksek dozlarda verildiğinde; iskelet yapısıyla ilgili varyasyonların sıklığında ve ölü doğan yavru sayısında artışa neden olmuştur. Deferasiroks, fertilite veya üreme üzerinde daha başka etkilere neden olmamıştır (Bkz bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ENFEROX'un araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileriyle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ender görülen bir advers etki olarak baş dönmesi bildiren hastalar araç veya makine kullanırken ihtiyatlı olmalıdır (Bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

4.8 İstenmeyen etkiler

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, hastaların %26 kadarında gelişen ve daha çok bulantı, kusma, diyare veya karın ağrısı şeklinde olan gastrointestinal hastalıklarla, hastaların yaklaşık %7'sinde görülen deri döküntüsü, uzun süreli Deferasiroks tedavisi sırasında erişkin ve pediatrik hastalarda en fazla bildirilen advers reaksiyonlardandır. Diyare 2 ila 5 yaşındaki pediatrik 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. Serum kreatinin düzeylerinin hafif, normal sınırlar içerisinde kalacak şekilde, ilerleyici olmayan yükselmeleri, hastaların yaklaşık %36'sında görülmektedir. Bu advers reaksiyon da doza bağlıdır, çoğu zaman kendiliğinden kaybolur ve bazen, doz azaltıldığında ortadan kalkar (Bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Beş yıla kadar süreli dört açık etiketli çalışmada ve iki randomize klinik çalışmada tedavi edilen, transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesi olan 2.102 erişkin ve pediatrik beta- talasemi hastasının geriye dönük bir meta-analizinde, tedavinin ilk yılı sırasında erişkin hastalarda %13.2'lik (%95 GA: -%14.4 ila -%12.1; n=935) ve pediatrik hastalarda %9.9'luk (%95 GA: -%11.1 ila -%8.6; n=1,142) ortalama kreatinin klirensi düşüşü gözlemlenmiştir. Bir yıldan uzun süreyle takip edilen bir hasta alt kümesinde (n=250, beş yıla kadar), takip eden yıllarda ortalama kreatinin klirensinde başkaca bir düşüş gözlenmemiştir.

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları ve demir yüklenmesi olan hastalarda yapılan 1 yıllık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada; diyare (% 9.1), döküntü (% 9.1) ve bulantı (% 7.3), 10 mg/kg/gün Deferasiroks alan hastalar tarafından bildirilen çalışma ilacı ile ilişkili en sık advers olaylar olmuştur. 10 mg/kg/gün Deferasiroks alan hastaların % 5.5'i ve % 1.8'i, sırasıyla anormal serum kreatinin ve kreatinin klirensi değerleri bildirmiştir. 10 mg/kg/gün Deferasiroks ile tedavi edilen hastaların % 1.8'inde, karaciğer transaminazlarında başlangıca göre 2 kat fazla ve normal üst sınırın 5 katı artışlar bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda, Deferasiroks tedavisinden sonra aşağıdaki Tablo 1'de 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: Pansitopeni, trombositopeni, anemi kötüleşmesi, nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi ve anjiyoödem dahil)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Metabolik asidoz

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Anksiyete, uyku bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Erken dönem katarakt, makülopati

Seyrek: Optik nörit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: İşitme kaybı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Faringolaringeal ağrı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: İshal, kabızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, karında gerginlik, dispepsi

Yaygın olmayan: Gastrointestinal hemoraji, gastrik ülser (çoklu ülserler dahil), duodenal ülser, gastrit
Seyrek: Özofajit
Bilinmiyor: Gastrointestinal perforasyon

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Transaminazlarda artış
Yaygın olmayan: Hepatit, kolelityazis
Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği

Deri ve deri-altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı
Yaygın olmayan: Pigmentasyon bozukluğu
Bilinmiyor: Stevens-Johnson Sendromu, lökositoklastik vaskülit, ürtiker, alopesi, eritema multiforme

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Kan kreatinin düzeylerinin yükselmesi
Yaygın: Proteinüri
Yaygın olmayan: Renal tübülopati (Fanconi sendromu), glikozüri
Bilinmiyor: Akut renal bozukluk, tübülointerstisyel nefrit, nefrolitiazis, renal tübüler nekroz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Ateş, ödem, bitkinlik

Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda nötropeni, trombositopeni ve aneminin şiddetlenmesi de dahil olmak üzere pazarlama sonrası sitopeni bildirimleri olmuştur (hem spontan hem de klinik çalışmalardan) Bu hastaların çoğunda daha önceden, sıklıkla kemik iliği yetmezliği ile ilişkili hematolojik bozuklukların olduğu bildirilmiştir (Bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bu olayların Deferasiroks tedavisi ile ilişkileri belirsizdir.

Safra taşı ve safrayla ilgili hastalıklar hastaların yaklaşık %2'sinde rapor edilmiştir. Karaciğer transaminazlarının yükselmesi hastaların % 2'sinde bir advers etki olarak rapor edilmiştir. Hepatit düşündüren, üst normal sınırdan 10 kat daha yüksek transaminaz yükselmeleri, (% 0.3) nadirdir. Pazarlama sonrası deneyimlerde özellikle önceden var olan karaciğer sirozlu hastalarda

Deferasiroks ile bazen ölümcül seviyede olan karaciğer yetmezliği bildirilmiştir. Pazarlama sonrası metabolik asidoz raporları 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. Ciddi akut pankreatit bir potansiyel safra taşı (ve ilgili safra bozuklukları) komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Diğer demir şelasyon tedavilerinde olduğu gibi, Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda yüksek frekans işitme kaybı ve merceksi opasiteler (erken katarakt) nadir olarak gözlenmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

2-5 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda yetişkinlerden daha fazla diyare bildirilmiştir. Deferasiroks ile tedavi edilen betatalasemili çocuklarda ve adolesanlarda renal tübülopati 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

Aşırı doz (birkaç hafta süresince reçete edilen dozun 2-3 misli) vakaları bildirilmiştir. Bir vakada, doz aşımı dozun kesilmesini takiben uzun vadeli sonuçlar olmaksızın iyileşen subklinik hepatite yol açmıştır. Aşırı demir yüklü talasemi hastalarında 80 mg/kg'lık tek dozlar iyi tolere edilmiş ve yalnızca hafif bulantıya ve diyareye neden olmuştur.

Bulantı, kusma, baş ağrısı ve diyare, doz aşımının akut belirtileri olabilir. Doz aşımında tedavi olarak hasta kusturulabilir veya hastanın midesi yıkanabilir ve semptomatik tedavi uygulanır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Demir şelatörü

ATC kodu: V03AC03

Etki mekanizması:

Deferasiroks, oral yoldan etkili, demir (III) selektivitesi yüksek bir şelatördür. Demire 2:1 oranında yüksek affiniteyle bağlanan, tridentat bir ligand kimliğini taşıyan deferasiroks, vücuttaki demirin, öncelikle dışkı yoluyla vücuttan uzaklaştırılmasını artırır. Çinko ve bakır affinitesi düşük olan deferasiroks, bu metallerin kandaki düzeylerinin düşük değerlerde sabit kalmasına 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; kilo başına vücuttan günde sırasıyla 0.119, 0.329 ve 0.445 mg demir uzaklaştırılmasını sağlamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Deferasiroks, kan transfüzyonları nedeniyle kronik demir yüklemesi olan 411 erişkin (yaş>16) ve 292 pediyatrik (2 ila <16 yaş arası) hastalarda araştırılmıştır. Pediyatrik hastalardan 52'si 2 ila 5 yaşındadır. Bu denekler, arka plandaki beta-talasemi, orak hücreli anemi ve diğer doğuştan ya da edinsel anemiler (myelodisplastik sendromlar, Diamond-Blackfan sendromu, aplastik anemi

ve ender görülen diğer anemiler) nedeniyle transfüzyon uygulanan hastalardır.

Beta-talasemisi olan ve sık sık kan transfüzyonu uygulanan erişkin ve pediatrik hastalarda günde 20 ve 30 mg/kg Deferasiroks'un 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 sağlamıştır. Günde 10 mg/kg Deferasiroks'un 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.

Kalbinde demir birikimi (MRI T2* <20 ms) olan hastalarda Deferasiroks tedavisinin, 3 yıllık gözlem döneminde T2* değerlerindeki progresif iyileşmelerle de kanıtlandığı gibi kalpteki demiri uzaklaştırdığı gösterilmiştir. Kalbinde demir birikimi olmayan hastalarda Deferasiroks'un, devam eden anlamlı transfüzyon maruziyetine rağmen 1 yıllık gözlem döneminde kalpte klinik açıdan anlamlı demir birikimini önlediği (T2*'nin >20 ms'de tutulması) gösterilmiştir.

Beta-talasemisi olan ve transfüzyona bağlı aşırı demir yükü meydana gelen 586 hastada yapılan pivotal karşılaştırmalı çalışmanın ilk analizi, toplam hasta popülasyonu analizinde 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 (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/ka olan ve Deferasiroks (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 kullanmıştır.

Klinik öncesi ve klinik çalışmalara göre, Deferasiroks 2:1 doz oranında kullanıldığında (yani, deferoksamin dozunun yarısı kadar Deferasiroks dozu) deferoksamin kadar etkin olabilmektedir. Ancak, bu doz uygulama önerisi klinik çalışmalarda prospektif olarak değerlendirilmemiştir. Ayrıca, karaciğer demir konsantrasyonu >7 mg Fe/g ka olan, çeşitli ender anemiler veya orak hücre hastalığının görüldüğü hastalarda 20 ve 30 mg/kg'a kadar Deferasiroks karaciğer demir konsantrasyonu ve serum ferritinde, beta-talasemili hastalarda gözlenen benzer bir azalmaya yol açmıştır.

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi sendromları ve aşırı demir yükü olan

hastalarda deferasiroks 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 (LIC) 12 aylık tedaviden sonra başlangıca göre meydana gelen değişikliktir. İkincil etkililik parametrelerinden biri başlangıç ve dördüncü çeyrek arasında serum ferritinindeki değişikliktir. 10 mg/kg/günlük başlangıç dozunda, deferasiroks toplam vücut demiri belirteçlerinde azalmalara yol açmıştır. Ortalamada karaciğer demir konsantrasyonu deferasiroks 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 ferritini deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda (başlangıç dozu 10 mg/kg/gün) 222.0 µg/l azalırken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda 115 µg/l artırmıştır ($p<0.001$).

Faz IV çalışma kapsamında bir kardiyak alt çalışma yürütülmüştür. Kardiyak alt çalışma, iki gruba içermiştir:

- Şiddetli kardiyak sideroz anlamına gelen $>5 - <20$ ms başlangıç $T2^*$ değerlerine sahip 114 hasta (tedavi grubu)
 - o Tedavi grubunda deferasiroks başlangıç dozu, en fazla 40 mg/kg/güne artırım ile 30 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir.
 - o Tedavi grubunda, $T2^*$ (geometrik ortalama±değişim katsayısı) $11.2 \text{ ms} \pm \% 40.5$ 'lik başlangıç değerinden ila $12.9 \text{ ms} \pm \% 49.5$ 'e anlamlı olarak çıkmıştır; bu değer $\% 16$ 'lık anlamlı bir iyileşmeyi ($p<0.0001$) temsil etmektedir.
 - o Tedavi grubunda, $T2^*$ 'de iyileşme hastaların $\% 69.5$ 'inde gözlenirken, $T2^*$ stabilizasyonu hastaların $\% 14.3$ 'ünde gözlenmiştir.
- Klinik olarak anlamlı olmayan kardiyak demir birikimi anlamına gelen > 20 ms değerinde miyokardiyal $T2^*$ 'ye sahip 78 hasta (koruma grubu)
 - o Koruma grubunda deferasiroks başlangıç dozu, en fazla 40 mg/kg/güne artırım ile 20-30 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir.
 - o Koruma kolunda, başlangıç miyokardiyal $T2^*$ değerleri $32.0 \text{ ms} (\pm \% 25.6)$ ve çalışma sonu $T2^*$ değerleri $32.5 \text{ ms} (\pm \% 25.1)$ olarak saptanmıştır.
 - o Bu sonuç deferasiroks ile tedavinin yüksek transfüzyon maruziyeti ve düzenli, devam etmekte olan transfüzyon öyküsü olan beta talasemili hastalarda kardiyak demir yüklemesini önleyebildiğini göstermektedir.

1-yıllık çekirdek çalışmanın tedavi grubunda bulunan hastalara iki 1 -yıllık uzatma çalışmasına katılma seçeneği sunulmuştur. Üç yıllık tedavi dönemi boyunca, tüm hastalarda, yüksek kalp yetmezliği riski altında bulunan, kalbinde şiddetli aşırı demir yükü olan alt grupta ($T2^* >5$ ila <10 ms) ve kalbinde hafif ila orta şiddette aşırı demir yükü bulunan alt grupta ($T2^* 10$ ila <20 ms) başlangıca göre kalp $T2^*$ değerinin geometrik ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), progresif ve klinik açıdan önemli bir artış gözlenmiştir (Tablo 3).

Geometrik ortalama oranı kullanılarak $T2^*$ artışının tüm hastalarda başlangıcın $\%43$ üzerinde, $T2^* >5$ ila <10 ms olan alt grupta başlangıcın $\%37$ üzerinde ve $T2^* 10$ ila <20 ms olan alt grupta başlangıcın $\%46$ üzerinde olduğu hesaplanmıştır. >30 mg/kg/gün dozlarda 3 yıla kadar

Deferasiroks ile sürekli tedavi, miyokardiyal siderozu olan talasemi majörlü hastalarda, T2* değerleri normal düzeye gelmiş ya da daha düşük bir kalp yetmezliği ile bağlantılı bir kategoriye iyileşmiş hastaların sayısıyla da gösterildiği gibi, kalpteki demiri etkili bir şekilde azaltmıştır (Tablo 4).

Tablo 3 Başlangıçta ve 1., 2. ve 3. yılın sonunda T2*'nin (ms) geometrik ortalaması

Başlangıç kalp T2* alt grubu	Başlangıç (yıl 0)	Çekirdek çalışma sonu (yıl 1)	E1 Sonu (yıl 2)	E2 Sonu (yıl 3)
Toplam	11.20 (n=105)	13.9 (n=105) (p<0.0001)	14.79 (n=95) (p<0.0001)	17.12 (n=68) (p<0.0001)
T2* >5 ila <10 ms	7.39 (n=41)	8.15 (n=41)	8.71 (n=35)	10.53 (n=24)
T2* 10 ila <20 ms	14.62 (n=64)	17.39 (n=64)	20.13 (n=60)	22.32 (n=44)

E1 = birinci yıl uzatma çalışmasının sonu
E2 = ikinci yıl uzatma çalışmasının sonu

Tablo 4 Çekirdek çalışma başlangıcından E2 sonuna kadar (3. yıl) kalp T2* değeri değişim tablosu

Başlangıç kalp T2* alt grubu	Başlangıç <5 ms n (%)	Başlangıç 5 - <10 ms n (%)	Başlangıç 10 - <20 ms n (%)	Başlangıç ≥20 ms n (%)	Eksik n (%)
>5 - <10 ms (N=39)	39 (100.0)	1 (2.6)	18 (46.2)	15 (38.5)	1 (2.6)
10 - <20 ms (N=62)	62 (100.0)	4 (6.5)	16 (25.8)	40 (64.5)	2 (3.2)
Tüm hastalar (N=101)	101 (100.0)	1 (1.0)	22 (21.8)	31 (30.7)	41 (40.6)

Deferasiroks ile plaseboyu karşılaştırmak üzere, transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları ve demir yüklenmesi olan hastalarda randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya ≥10 yaşındaki hastalar alınmış ve 5 mg/kg/gün Deferasiroks veya 10 mg/kg/gün Deferasiroks veya eşdeğer plasebo almak üzere 2:1:2:1 oranında randomizasyon yapılmıştır.

Hastaların transfüzyondan bağımsız oldukları, çalışma başlangıcından önceki 6 ay boyunca kan transfüzyonlarına izin verilmemesiyle ve çalışma sırasında düzenli bir transfüzyon programına katılımın planlanması durumunda hastaların çalışmadan çıkarılmalarıyla doğrulanmıştır. Taramada serum ferritininin >300 mikrogram/L (birbirinden en az 14 gün arayla iki ardışık değer) olmasıyla ve taramada R2 MRI ile ölçülen LIC'nin >5 mg Fe/g ka olmasıyla demir aşırı yüklenmesi tanısı konulmuştur. HbS-varyantları olan veya klinik durumu flebotomiye olanak veren hastalar dışında, transfüzyona bağımlı olmayan talasemi sendromları bulunan tüm hastalara çalışmaya katılım izni verilmiştir.

Toplam 166 hasta randomize edilmiştir. Demografik özellikler iyi dengelenmiştir. Esas altta yatan hastalık; 95 hastada (%57.2) beta-talasemi intermedia ve 49 hastada (%29.5) HbE beta-

talasemi olmuştur. Başlangıçtan 52. haftaya kadar karaciğer demir konsantrasyonundaki değişim şeklindeki birincil sonlanım noktası, plaseboya kıyasla istatistiksel anlamlı şekilde her iki Deferasiroks tedavi grubu yararına olmuştur (Tablo 5). Ayrıca, 10 mg/kg/gün dozu yararına Deferasiroks'un istatistiksel anlamlı bir doz etkisi gözlenmiştir.

Tablo 5 Birinciletkinlikanalizi-Başlangıç ile 52. Hafta arasında karaciğer demir konsantrasyonundaki (mg Fe/g ka) mutlak değişimin eş değişken analizi (Tam Analiz Grubu)

	Deferasiroks mg/kg/gün (N=55)	Deferasiroks 10 mg/kg/gün (N=55)	Plasebo (N=56)
Başlangıca göre değişim			
Değerlendirmeye uygun hastaların sayısı	51	54	54
En düşük kareler ortalaması	-1.95	-3.80	0.38
Standart hata	0.500	0.484	0.486
%95 güven aralığı	-2.94, -0.96	-4.76, -2.85	-0.59, 1.34
Deferasiroks - Plasebo farkı			
En düşük kareler ortalaması	-2.33	-4.18	-
Standart hata	0.700	0.687	-
%95 güven aralığı (1)	-3.89, -0.76	-5.71, -2.64	-
p-değeri (2)	0.001	<0.001	-
10 mg/kg Deferasiroks - 5 mg/kg Deferasiroks farkı			
En düşük kareler ortalaması	-	-1.85	-
Standart hata	-	0.695	-
%95 güven aralığı	-	-3.22, -0.48	-
p-değeri (3)	-	0.009	-

Değerler, tedavinin faktör olarak ve başlangıçtaki LIC'nin eş değişken olarak kullanıldığı, başlangıç ile 52. Hafta arasında LIC'deki değişime ilişkin bir ANCOVA modelinden hesaplanmıştır.

(1) Dunnett ayarlaması kullanılarak iki yönlü simültane güven aralıkları

(2) LIC'deki ortalama azalmanın, plaseboya göre Deferasiroks uygulanırken daha fazla olmadığı hipotezini test eden Dunnett ayarlaması olan tek yönlü p-değeri. Kritik alfa düzeyi: 0.025

(3) LIC'deki değişimin, iki Deferasiroks grubunda aynı olduğu hipotezini test eden iki yönlü p-değeri. Kritik alfa düzeyi: 0.05

52. Haftada LIC değeri mevcut değilse, başlangıç sonrası elde edilen son LIC ileri taşınmıştır.

Bu analize yalnızca hem başlangıç LIC değeri, hem de başlangıç sonrasında en az bir LIC değeri olan hastalar dahil edilmiştir.

Birincil etkinlik sonucu, net bir doz-yanıt etkisi olduğunu gösteren ek analizlerle desteklenmiştir; bu etki, 5 mg/kg/gün Deferasiroks grubuna kıyasla 10 mg/kg/gün Deferasiroks grubunda ≥ 3 mg Fe/g ka LIC azalması olan hastaların daha yüksek oranda olmasıyla gösterilmiştir (sırasıyla %32.7'ye karşı %56.4). Buna ek olarak, 5 mg/kg/gün Deferasiroks grubuna (%25.5) kıyasla 10 mg/kg/gün Deferasiroks grubunda (%49.15) yaklaşık iki kat daha fazla hastada başlangıç ile 52.

hafta arasında LIC'nin $\geq$ %30 azaldığı bildirilmiştir.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Deferasiroks, bir demir şelatörüdür. Deferasiroks, beyaz ila hafif sarımsı renkte tozdur. Molekül ağırlığı 373.4g/mol'dür.

Emilim:

Oral deferasiroksun emiliminden sonra, maksimal plazma konsantrasyonlarına ulaşması için geçen süre ortalama değeri (t_{maks}) 1.5-4-saat arasındadır. Deferasiroks tabletlerindeki deferasiroksun mutlak biyoyararlanım (EAA) oranı, intravenöz dozdağının %70'i kadardır. Total maruz kalım (EAA), yüksek miktarda yağ içeren (içerdiği kalorinin %50'sinden fazlası yağlardan gelen) bir kahvaltıyla birlikte alındığında yaklaşık ikiye katlanmış; standart bir kahvaltıyla birlikte alındığında yaklaşık %50 artmıştır. Yağ içeriğı normal veya fazla olan yemeklerden 30 dakika önce alınması, deferasiroks biyoyararlanımının (EAA) orta derecede (yaklaşık %13-25) artmasıyla sonuçlanmıştır.

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 barsakta dekonjugasyonu ve tekrar emilimi (enterohepatik dolaşım) olasıdır. Deferasiroksun ana metabolik yolak glukuronidasyonu, öncelikle UGT1A1 ve daha az olarak UGT1A3 tarafından gerçekleştirilir. Deferasiroksun insanlarda CYP450 aracılığıyla gerçekleşen (oksidatif) metabolizması, minör düzeyde (dozun yaklaşık %8'i) gözükmeğedir. Hidroksiüre, deferasiroks metabolizmasını *in vitro* inhibe etmez. Deferasiroks enterohepatik döngüye uğrar. Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada, tek deferasiroks dozundan sonra, kolestimamin uygulanması deferasiroks maruziyetinde (EAA) % 45 azalma ile sonuçlanmıştır.

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.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Kararlı durum halinde deferasiroksun C_{maks} and $EAA_{0-24saat}$ değerleri dozla yaklaşık olarak lineer bağlantılı şekilde artar. Çoğul dozları izleyen birikim faktörü, 1.3-2.3'tür .

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popölasyon:

Ergenlerin (12 - $\leq$ 17 yaş) ve çocukların (2 - <12 yaş) tek ve çoklu dozlardan sonra deferasirokssa maruziyetinin erişkinlerdekinden düşük olduğu bulunmuştur. Altı yaşından küçük çocuklardaki

maruziyet, erişkinlerdekinden %50 kadar daha azdır. Deferasiroks dozu her hastada, alınan terapötik cevaba bakılarak ayarlandığından bunun klinikte herhangi bir sonuca yol açması beklenmez.

Cinsiyet:

Kadınlarda deferasiroksun görünürdeki klerensi, erkeklere kıyasla %17.5 oranında daha azdır. Deferasiroks dozu her hastada, alınan terapötik cevaba bakılarak ayarlandığından bunun, klinikte herhangi bir sonuca yol açması beklenmez.

Geriyatrik popülasyon:

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

Karaciğer / Böbrek yetmezliği:

Deferasiroksun farmakokinetiği, böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir.

Hafif hepatik bozukluğu (Child Pugh A) olan 6 gönüllüde deferasiroksun ortalama AUC değeri normal hepatik fonksiyona sahip 6 gönüllüde bulunan değere kıyasla % 16 oranında artmışken, orta şiddette hepatik bozukluğu (Child-Pugh B) olan 6 gönüllüde deferasiroksun AUC değeri normal hepatik fonksiyona sahip 6 gönüllüde bulunan değer kıyasla % 76 oranında artmıştır. Hafif veya orta şiddette hepatik bozukluğu olan gönüllülerde deferasiroksun ortalama C_{maks} değeri normal hepatik fonksiyona sahip gönüllülerde bulunan değere kıyasla % 22 oranında artmıştır. Şiddetli hepatik bozukluğun (Child-Pugh C) etkisi sadece bir hastada değerlendirilmiştir (Bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve bölüm Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Normalin üst sınırının 5 katına kadar olan karaciğer transaminaz düzeyleri, deferasiroks farmakokinetiği üzerinde etkili olmamıştır.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

In vitro genotoksisite testleri ya negatif (Ames testi, kromozomal anomali testi) ya da pozitifdir (V79 taraması). Deferasiroks ölümcül dozlarda, demir yüklenmemiş sıçanlarda karaciğer olmasa da 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, fertilité veya üreme üzerinde daha

başka etkilere neden olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Povidon

Mikrokristal sellüloz

Krospovidon

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Sodyum lauril sülfat

6.2 Geçimsizlikler

Ürünün karbonatlı içeceklerde ve sütte eritilmesi, sırasıyla köpüklenmeye neden olacağından veya yavaş eriyeceğinden, önerilmemektedir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda PVC-PE-PVDC/ALU blister ambalajlarda 28 suda dağılabilen tablet, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok.

No: 10 / 34885 Sancaktepe / İstanbul

Tel: 0 (216) 564 80 00

Fax: 0 (216) 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI

2016/594

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.08.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ