

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FEROUT 180 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde

Deferasiroks 180 mg

Yardımcı Maddeler

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet

Mavi renkli, bir yüzünde "180" yazısının basılı olduğu, oval film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Deferasiroks tedavisi, kronik aşırı demir yükünün tedavisinde deneyimli hekimler tarafından başlatılmalı ve sürdürülmelidir.

Transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesi:

FEROUT tedavisine, yaklaşık 20 ünite (yaklaşık 100 mL/kg) eritrosit süspansiyonu transfüzyonundan sonra veya kronik demir yüklemesi olduğuna işaret eden klinik izlem bulguları ortaya çıktığında (serum ferritin düzeyi $>1,000$ mikrogram/L olduğunda) başlanması önerilir. Verilecek dozlar (mg/kg olarak) hesaplanmalı ve en yakın miktarı içeren tam tablet dozuna yuvarlanarak uygulanmalıdır.

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

Deferasiroks film kaplı tablet, deferasiroks suda dağılılabilen tablet formülasyonuna kıyasla daha yüksek biyoyararlanım gösterir (bkz. bölüm 5.2.). Suda dağılılabilen tabletten film kaplı tablete geçiş söz konusu olduğunda, film kaplı tablet dozu suda dağılılabilen tabletin dozundan % 30 daha düşük olacak şekilde hesaplanmalı ve en yakın miktarı içeren tam tablet dozuna yuvarlanarak uygulanmalıdır.

Her iki formülasyon için de karşılık gelen dozlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 1 Transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesi için önerilen dozlar

	Film kaplı tablet	Suda dağılılabilen tablet	Transfüzyonlar		Serum ferritin
Başlangıç dozu	14 mg/kg/gün	20 mg/kg/gün	20 ünite PRBC* den sonra (yaklaşık 100 mL/kg)	veya	>1,000 mikrogram/L
Alternatif başlangıç dozları	21 mg/kg/ gün	30 mg/kg/gün	>14 mL/kg/ay PRBC* (yaklaşık >4 ünite/ ay yetişkin için)		
	7 mg/kg/gün	10 mg/kg/gün	<7 mL/kg/ay PRBC* (yaklaşık <2 ünite/ ay yetişkin için)		
Deferoksamin ile iyi yönetilen hastalar için	Deferoksamin dozunun üçte biri	Deferoksamin dozunun yarısı			
İzlem					Aylık
Hedef aralık					500-1,000 mikrogram/L
Ayarlama basamakları (her 3-6 ayda bir)	Artış				>2,500 mikrogram/L
	3,5 - 7 mg/kg/gün	5-10 mg/kg/gün			
	28 mg/kg/gün'e kadar	40 mg/kg/gün'e kadar			
	Azalış				
	3,5 - 7 mg/kg/gün	5-10 mg/kg/gün			<2,500 mikrogram/L
	>21 mg/kg/gün dozları ile tedavi edilen hastalarda	>30 mg/kg/gün dozları ile tedavi edilen hastalarda			
	- Hedefe ulaşıldığında				500-1,000 mikrogram/L
Maksimum doz	28 mg/kg/gün	40 mg/kg/gün			
Ara verme düşünülmeli					<500 mikrogram/L

*PRBC: Paketlenmiş kırmızı kan hücresi

Başlangıç dozu

FEROUT film kaplı tablet ile önerilen başlangıç dozu 14 mg/kg vücut ağırlığıdır.

Ayda >14 mL/kg (erişkin için yaklaşık >4 ünite) eritrosit süspansiyonu transfüzyonu alan ve vücuttaki demir yükünün azaltılması amaçlanan hastalarda günde 21 mg/kg başlangıç dozunun kullanılması düşünülebilir.

Ayda <7 mL/kg (erişkin için yaklaşık <2 ünite) eritrosit süspansiyonu transfüzyonu alan ve vücuttaki demir seviyesinin düşürülmesi gerekmeyen hastalarda günde 7 mg/kg başlangıç dozunun kullanılması düşünülebilir. Hastanın yanıtı takip edilmeli ve yeterli etkililik elde edilmezse doz artışı düşünülmelidir (bkz. bölüm 5.1.).

Halen deferoksaminle tedavinin başarıyla yürütüldüğü hastalarda FEROUT film kaplı tablet başlangıç dozu, deferoksamin dozunun sayısal olarak üçte biri kadar düşünülmelidir (örneğin haftanın 5 günü, günde 40 mg/kg deferoksamin [veya eşdeğeri] alan bir hasta FEROUT film kaplı tablet tedavisine, başlangıç dozu olarak günde 14 mg/kg ile geçmelidir). 14 mg/kg/gün dozundan daha düşük dozlarda hastanın cevabı izlenmeli ve yeterli etkinlik elde edilemediğinde doz artışı göz önüne alınmalıdır (bkz. bölüm 5.1.).

Doz ayarlama

Serum ferritin düzeylerinin her ay izlenmesi ve bu izleme sonuçlarına göre FEROUT dozunun gerekirse her 3–6 ayda bir ayarlanması önerilir. Doz ayarlamaları 3,5-7 mg/kg'lık basamaklar şeklinde yapılabilir ve hem hastadan alınan terapötik cevap, hem de terapötik hedefler (idame veya demir yükünün azaltılması) göz önünde tutularak gerçekleştirilmelidir. 21 mg/kg'lık dozlarda yeterince kontrol edilemeyen (örneğin serum ferritin düzeyleri sürekli 2,500 mikrogram/L'nin üzerinde olan ve zaman içerisinde düşme eğilimi göstermeyen) hastalarda, 28 mg/kg'a kadar dozlar düşünülebilir. 30 mg/kg üzerindeki dozlarda kullanılan deferasiroks suda dağılabilen tablet formu ile uzun vadeli etkililik ve güvenlik verileri henüz kısıtlıdır (doz artırmasından sonra ortalama 1 yıl izlenen 264 hasta). 21 mg/kg'a varan dozlarda sadece çok az hemosideroz kontrolü elde edilirse, ilave artıma (maksimum 28 mg/kg'a) tatmin edici bir kontrol sağlamayabilir ve alternatif tedavi seçenekleri dikkate alınabilir. 21 mg/kg üzerindeki dozlarda tatmin edici bir kontrol elde edilemezse, bu dozlarda tedavi sürdürülmemeli ve mümkün olduğunda alternatif tedavi seçenekleri düşünülmelidir. 28 mg/kg'dan daha yüksek dozlar, bu düzeydeki dozlarda klinik tecrübeler sınırlı olduğundan önerilmemektedir.

21 mg/kg'dan yüksek dozlarda tedavi edilen hastalarda, kontrol elde edildiğinde (örn., serum ferritin düzeyleri tutarlı olarak 2,500 mikrogram/L'nin altında ve zaman içerisinde azalma eğilimi gösteriyor) dozda 3,5 ila 7 mg/kg'lık basamaklar halinde azaltmalar düşünülmelidir. Serum ferritin düzeyi hedef değere ulaşmış (genellikle 500 ve 1,000 mikrogram/L arasında) olan hastalarda, serum ferritin düzeylerinin hedef aralıklarda tutulması için dozun 3,5 ila 7 mg/kg adımlarla azaltılması düşünülmelidir. Serum ferritin düzeyleri sürekli olarak 500 mikrogram/L'nin altında bulunursa, tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4.).

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları:

Şelasyon tedavisi yalnızca aşırı demir yüklenmesine ilişkin kanıt olduğunda (karaciğer demir konsantrasyonu (KDK) ≥ 5 mg Fe/g kuru ağırlık (ka) veya serum ferritinin sürekli olarak >800 mikrogram/L olması) başlatılmalıdır. KDK demir aşırı yüklenmesinin tespit edilmesinde tercih edilen bir yöntemdir ve mümkün olduğu durumlarda yapılmalıdır. Şelasyon tedavisi sırasında tüm hastalarda aşırı şelasyon riskini en aza indirmek için dikkatli olunmalıdır.

Deferasiroks film kaplı tablet, deferasiroks suda dağılılabilen tablet formülasyonuna göre daha yüksek biyoyararlanım gösterir (bkz. bölüm 5.2.). Suda dağılılabilen tablettten film kaplı tablete geçiş söz konusu olduğunda film kaplı tabletin dozu suda dağılılabilen tabletin dozundan % 30 daha düşük olacak şekilde hesaplanmalı ve en yakın miktarı içeren tam tablet dozuna yuvarlanarak uygulanmalıdır.

Her iki formülasyon için de karşılık gelen dozlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 2 Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları için önerilen dozlar

	Film kaplı tablet	Suda dağılılabilen tablet	Karaciğer demir konsantrasyonu (KDK)*		Serum ferritin
Başlangıç dozu	7 mg/kg/gün	10 mg/kg/gün	≥ 5 mg Fe/g ka	veya	>800 mikrogram/L
İzlem					Aylık
Ayarlama basamakları (her 3-6 ayda bir)	Artış		≥ 7 mg Fe/g ka	veya	$>2,000$ mikrogram/ L
	3,5 - 7 mg/kg/gün	5-10 mg/kg/gün			
	Azalış		<7 mg Fe/g ka	veya	$\leq 2,000$ mikrogram/ L
	3,5 - 7 mg/kg/gün	5-10 mg/kg/gün			
Maksimum doz	14 mg/kg/gün	20 mg/kg/gün			
	7 mg/kg/gün	10 mg/kg/gün			
	Yetişkinler için		Değerlendirilmemiştir	ve	$\leq 2,000$ mikrogram/ L
	Pediatrik hastalar için				
Ara verme			<3 mg Fe/g ka	veya	<300 mikrogram/ L
Tedaviye yeniden başlama			Önerilmemektedir		

* KDK aşırı demir yüklenmesini belirlemede tercih edilen bir yöntemdir.

Başlangıç dozu:

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromlu hastalarda FEROUT film kaplı tablet için önerilen günlük başlangıç dozu 7 mg/kg vücut ağırlığıdır.

Doz ayarlamaları:

Serum ferritinin aylık olarak izlenmesi önerilmektedir. Hastanın KDK değeri ≥ 7 mg Fe/g ka ise veya serum ferritin düzeyi sürekli $>2,000$ mikrogram/L ise ve azalma eğilimi göstermiyorsa ve de hasta bu ilacı iyi tolere ediyorsa, tedavinin her 3 ila 6 ayında 3,5 ila 7 mg/kg'lık doz artışları düşünülmelidir. 14 mg/kg'den yüksek dozlar önerilmemektedir çünkü transfüzyona bağımlı olmayan talasemi sendromları olan hastalarda bu düzeyin üzerindeki dozlarla deneyim bulunmamaktadır.

KDK'nin değerlendirilmediği ve serum ferritin düzeyinin $\leq 2,000$ mikrogram/L olduğu hastalarda doz uygulaması 7 mg/kg'yi geçmemelidir.

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

Tedavinin kesilmesi

Vücut demir düzeyi yeterli düzeye ulaştıktan sonra (KDK <3 mg Fe/g ka veya serum ferritin <300 mikrogram/L) tedavi kesilmelidir. Yeterli bir vücut demir düzeyi elde ettikten sonra tekrar demir birikimi olan hastaların tekrar tedavi edilmesi konusunda mevcut veri yoktur ve bu nedenle tekrar tedavi önerilmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği

FEROUT şiddetli hepatik bozukluğu (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalarda kullanılmamalıdır. Orta düzeyde karaciğer bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf B), doz önemli ölçüde azaltılmalı ve bunu takiben % 50 sınırına kadar progresif şekilde artırılmalıdır ve FEROUT bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4. ve 5.2.). Karaciğer fonksiyonu, bütün hastalarda tedavi başlatılmadan önce, tedavinin ilk ayında 2 haftada bir ve bundan sonra ayda bir izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4.).

Pediyatrik popülasyon

Tranfüzyona bağlı aşırı demir yüklemesi:

Transfüzyona bağlı aşırı 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.

Bu film kaplı tablet, 2-5 yaş grubunda ise, suda dağılabilen tablet ve paranteral demir şelatörlerinin kullanılabildiği hastalarda tercih edilmemelidir.

Transfüzyona bağlı aşırı demir yüklemesi olan 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 bunu bireysel doz ayarlaması izlemelidir.

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları:

Transfüzyon bağlı olmayan talasemi sendromları olan pediatrik hastalarda doz 7 mg/kg'ı aşmamalıdır. Bu hastalarda, aşırı şelasyonu önlemek için karaciğer demir konsantrasyonu (KDK) ve serum ferritin düzeyinin yakından takibi gereklidir: Aylık serum ferritin değerlendirmelerine ek olarak, serum ferritin ≤ 800 mikrogram/L olduğunda KDK her üç ayda bir izlenmelidir.

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

Geriatrik popülasyon (≥ 65 yaş)

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.

Uygulama şekli

Oral kullanım içindir.

Film kaplı tabletler bütün olarak bir miktar suyla birlikte yutulmalıdır. Bütün tableti yutamayacak durumdaki hastalar için, film kaplı tabletler ezilip yumuşak bir yiyecek üstüne, örn. yoğurt veya elma sosu (elma püresi) serpilerek verilebilir. Doz hemen ve tamamen tüketilmelidir, gelecekte kullanmak için saklanmamalıdır.

Film kaplı tabletler günde 1 defa, tercihen her gün aynı saatte ve aç karnına veya hafif bir yemekle birlikte alınmalıdır (bkz. bölüm 4.5. ve 5.2.).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Diğer demir şelatör tedavileri ile kombinasyonların güvenliliği saptanamamış olduğundan, bu tip kombinasyonlarda (bkz. bölüm 4.5).
- Kreatinin klerensi <60 mL/dakika olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek fonksiyonu:

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

Klinik çalışmalar sırasında hastaların yaklaşık % 36'sında serum kreatinin düzeyinde arka arkaya 2 ve daha fazla kez, $> \% 33$ '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. Bazı vakalarda, dozun azaltılmasından sonra serum kreatinin değerlerinin sadece stabilize olduğu gözlenmiştir. Deferasiroksun pazarlama sonrası kullanımı sırasında akut böbrek

yetmezliği olguları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Böbrek fonksiyonunda bozulma, pazarlama sonrası olgularının bazılarında, geçici ya da kalıcı diyaliz gerektiren böbrek yetmezliğine neden olmuştur.

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

Tedaviye başlanmadan önce serum kreatinin için iki defa değerlendirme yapılması önerilmektedir. **Serum kreatinin, kreatinin 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 vardır. 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 deferasiroks tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir.

Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda, daha çok çocuklarda olmak üzere hiperamonyemik ensefalopati bağlamında bilinç düzeyinde değişikliklerle ilişkili böbrek yetmezliğini ve renal tübülopatinin ciddi türlerini (Fanconi sendromu gibi) içeren pazarlama sonrası vakalar bildirilmiştir. FEROUT tedavisi sırasında mental durumunda açıklanamayan değişiklikler gelişen hastalarda hiperamonyemik ensefalopatinin göz önünde bulundurulması ve amonyak düzeylerinin ölçülmesi önerilir.

Tablo 3 Renal izlem için doz ayarlaması ve tedavinin kesilmesi

	Serum kreatin		Kreatinin klirensi
Tedaviye başlamadan önce	İki kez-(2x)	ve	Bir kez (1x)
Kontrendikasyon			<60 mL/dk
İzlem			
- Tedavinin başlangıcından veya doz değişikliğinden sonraki birinci ayda (formülasyon değişimini dahil)	Haftalık	ve	Haftalık
- Daha sonra	Aylık	ve	Aylık

Günlük dozun 7 mg/kg/gün azaltılması (film kaplı tablet formülasyonu)

Diğer nedenlere atfedilemeyen aşağıdaki parametreler ardışık 2 ziyarette gözlenirse,

Yetişkin hastalar	Tedavi öncesi ortalama değer $> \% 33$ 'ün üzerinde kalması	ve	azalma $< \text{NAS}^*$ ($< 90 \text{ mL/dk}$)
Pediyatrik hastalar	$>$ yaşa uygun NÜS**	ve/veya	azalma $< \text{NAS}^*$ ($< 90 \text{ mL/dk}$)

Tedavi kesilmesi, doz azaltılması sonrası, eğer

Yetişkin ve pediyatrik	Tedavi öncesi ortalama değer $\% 33$ 'ün üzerinde kalması	ve/veya	azalma $< \text{NAS}^*$ ($< 90 \text{ mL/dk}$)
------------------------	---	---------	--

*NAS : Normal aralığın alt sınırı

**NÜS: Normal aralığın üst sınırı

Tedavi, bireyin klinik durumuna bağlı olarak yeniden başlatılabilir.

Renal tübüler fonksiyon belirteçlerinin seviyelerinde anormallikler ortaya çıkarsa ve / veya klinik olarak belirtilmişse, doz azaltma veya kesinti de düşünülebilir:

- Proteinüri (test, tedaviden önce ve daha sonra her ay yapılmalıdır)
- Diyabetik olmayanlarda bulunan glukozüri ve düşük serum potasyum, fosfat, magnezyum ya da ürat, fosfatüri, aminoasidüri (gerektiğinde izlem)

Böbrek tubulopatisi, esas olarak beta talasemisi olan ve FEROUT ile tedavi edilen çocuklarda ve ergenlerde bildirilmiştir.

Hastalar bir böbrek uzmanına sevk edilmelidir ve doz azaltılması ve kesilmesine rağmen aşağıdaki durumlar ortaya çıkarsa, daha ileri özel tetkikler (böbrek biyopsisi gibi) düşünülmelidir:

- Serum kreatinin önemli derecede yükselmiş olarak kalır ve
- Böbrek fonksiyonunun başka bir belirtecinde kalıcı anormallik (örn., proteinüri, Fanconi Sendromu).

Hepatik fonksiyon

Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda karaciğer fonksiyon testi yükselmeleri gözlenmiştir. Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda bazen ölümcül olabilen pazarlama sonrası karaciğer yetmezliği vakaları, bildirilmiştir. Özellikle çocuklarda olmak üzere deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda hiperamonyemik ensefalopati bağlamında bilinç düzeyindeki değişikliklerle ilişkili ciddi durumlar meydana gelebilir. FEROUT tedavisi sırasında mental durumunda açıklanamayan değişiklikler gelişen hastalarda

hiperamonyemik ensefalopatinin göz önünde bulundurulması ve amonyak düzeylerinin ölçülmesi önerilir. Özellikle akut hastalığı olan çocuklar olmak üzere sıvı azalması olayları (ishal veya kusma gibi) görülen hastalarda yeterli hidrasyonun sağlanması için dikkatli olunmalıdır. Karaciğer yetmezliğiyle ilgili birçok rapor, önceden var olan karaciğer sirozu da dahil olmak üzere önemli morbiditeye sahip hastaları içermektedir. Bununla birlikte, defreasiroksun katkıda bulunan veya ağırlaştırıcı faktör olarak rolü göz ardı edilemez (bkz. bölüm 4.8).

Tedaviye başlamadan önce serum transaminazları, bilirubin ve alkalen fosfatazın, ilk ay boyunca her 2 haftada bir ve daha sonra aylık olarak kontrol edilmesi önerilir. Serum transaminaz düzeylerinde, diğer nedenlere atfedilemeyen kalıcı ve ilerleyen bir artış varsa, FEROUT kesilmelidir.

Karaciğer fonksiyon testi anormalliklerinin nedeni açıklığa kavuşturulduktan veya normal seviyelere döndükten sonra, yeniden daha düşük bir dozda başlanarak, kademeli doz artırımı yapılması düşünülmelidir.

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

Tablo 4 Güvenlilik Takibi İçin Önerilerin Özeti

Test	Takip Sıklığı
Serum kreatinin	Tedaviden önce iki kez. Tedavinin ilk ayında ve doz değişikliği (formülasyon değişimi dahil) yapıldıktan sonraki ilk ay boyunca her hafta. Sonrasında ayda bir.
Kreatinin klerensi, ve/veya plazma sistatin C	Tedaviden önce. Tedavinin ilk ayında ve doz değişikliği yapıldıktan (formülasyon değişimi dahil) sonraki ilk ay boyunca her hafta. Sonrasında ayda bir.
Proteinüri	Tedaviden önce. Sonrasında aylık.
Renal tubular fonksiyonu ile ilgili diğer testler (diyabetik olmayanlarda glukozüri, ve serum potasyum, fosfat, magnezyum veya ürat seviyesinin düşmesi, fosfatüri, aminoasidüri)	Gerekli olduğunda.
Serum transaminazlar, bilirubin, alkalen fosfataz	Tedaviden önce. Tedavinin ilk ayında her 2 haftada bir. Sonrasında ayda bir defa.
İşitme ve görme ile ilgili testler	Tedaviden önce.

	Sonrasında yılda bir defa.
Kilo, boy ve cinsel gelişim	Tedaviden önce. Pediatrik hastalarda yılda bir defa.

Beklenen yaşam süresi kısa olan hastalarda (örneğin, yüksek riskli miyelodisplastik sendromlar), özellikle eşlik eden hastalıklar advers olay riskini artırabilir bu durumda, FEROUT'un yararı sınırlı olabilir ve risklere göre daha düşük olabilir. Sonuç olarak, bu hastalarda FEROUT ile tedavi önerilmez.

Yaşlı hastalarda olumsuz (advers) reaksiyonların sık olması (özellikle ishal) nedeniyle dikkatli olmalıdır.

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi çocuklarında veriler çok sınırlıdır (bkz. bölüm 5.1). Sonuç olarak, FEROUT tedavisi, pediatrik popülasyondaki advers reaksiyonları saptamak ve demir yükünü takip etmek için yakından izlenmelidir. Buna ek olarak, aşırı demir yüklü, transfüzyona bağlı talasemisi olmayan çocukları FEROUT ile tedavi etmeden önce doktor, bu tür hastalarda uzun süreli maruz kalmanın sonuçlarının bilinmediğinden haberdar olmalıdır. Bu film kaplı tablet, 2-5 yaş grubunda ise, suda dağılabilen tablet ve parenteral demir şelatörlerinin kullanılabildiği hastalarda tercih edilmemelidir.

Gastrointestinal bozukluklar

Erken gastrointestinal ülserasyon ve kanama, deferasiroks alan çocuklar ve ergenler dahil hastalarda bildirilmiştir. Bazı hastalarda multipl ülserler gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8). Sindirim perforasyonu ile komplike olan ülserler rapor edilmiştir. Ayrıca, ölümcül gastrointestinal hemorajilerin, özellikle hematolojik maligniteler ve / veya düşük trombosit sayısı olan yaşlı hastalarda rapor edilmiştir. Hekimler ve hastalar, FEROUT tedavisi sırasında gastrointestinal ülserasyon ve kanamaların bulgu ve belirtileri konusunda dikkatli olmalı ve ciddi bir gastrointestinal advers reaksiyon şüphesi varsa derhal ek değerlendirme ve tedavi başlatmalıdırlar. NSAİİ'ler, kortikosteroidler veya oral bifosfonatlar gibi, ülserojenik potansiyeli bilinen maddelerle birlikte FEROUT alan hastalarda, antikoagülan alan hastalarda ve trombosit sayısı 50.000 / mm³'ün (50 x 10⁹ / L) altında olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Deri hastalıkları

FEROUT tedavisi sırasında deri döküntüleri görülebilir. Çoğu vakada döküntüler kendiliğinden düzelir. Tedavinin kesilmesi gerektiğinde, döküntü geçtikten sonra, daha düşük bir dozda ve ardından kademeli doz artışı ile tedavi tekrar uygulanabilir. Şiddetli olgularda bu yeniden başlama kısa süreli bir oral steroid uygulaması ile birlikte yapılabilir.

Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ile eozinofili ve sistemik semptomları içeren ilaç reaksiyonu (DRESS) dahil olmak üzere yaşamı tehdit edebilen veya ölümcül olabilen şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR) bildirilmiştir. Herhangi bir şiddetli kutanöz advers reaksiyondan şüphelenilirse, FEROUT tedavisi derhal sonlandırılmalı

ve tedaviye yeniden başlanmamalıdır. İlaç reçete edilirken, hastalara şiddetli cilt reaksiyonlarının işaretleri ve semptomları konusunda bilgi verilmeli ve hastalar yakından izlenmelidir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Deferasiroks almakta olan hastalarda ciddi hipersensitivite reaksiyonlarının (anafilaksi ve anjiyoödem gibi) olduğu olgular bildirilmiştir; olguların çoğunda reaksiyon tedavinin ilk ayı içinde başlar (bkz. bölüm 4.8). Bu gibi reaksiyonlar oluşursa, FEROUT uygulamasından vazgeçilmeli ve uygun tıbbi müdahale yapılmalıdır. Anafilaktik şok riskinden dolayı hipersensitivite reaksiyonu geçiren hastalarda deferasiroks tekrar kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Görme ve işitme

İşitsel (işitme kaybı) ve göz (lens opasiteleri) rahatsızlıkları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Tedaviye başlamadan önce ve sonrasında düzenli aralıklarla (12 ayda bir) işitsel ve oftalmik testler (funduskopi dahil) önerilir. Tedavi sırasında rahatsızlıklar görülürse, dozda azaltma ya da kesinti düşünülebilir.

Kan hastalıkları

Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda lökopeni, trombositopeni veya pansitopeni (veya bu sitopenilerin şiddetlenmesi) ve şiddetli anemi olduğuna dair pazarlama-sonrası bildirimler mevcuttur. Bu hastaların çoğunda sıklıkla kemik iliği yetmezliği ile ilişkili olan önceden var olan hematolojik bozukluklar bulunmaktadır. Bununla birlikte, katkıda bulunan veya ağırlaştıran bir rolü olduğu dışlanamaz. Açıklanamayan sitopeni gelişen hastalarda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Diğer hususlar

Hastanın tedaviye cevabını değerlendirmek için serum ferritin'in aylık olarak izlenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.2). Serum ferritini, sürekli olarak 500 mikrogram/L'nin altında (transfüzyonel aşırı demir yükünde) veya 300 mikrogram/L'nin altına düşerse (transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromlarında) tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Serum kreatinini, serum ferritini ve serum transaminazları için yapılan testlerin sonuçları kaydedilmeli ve eğilimler için düzenli olarak değerlendirilmelidir.

İki klinik çalışmada deferasiroks ile tedavi edilen çocuk hastaların büyüme ve cinsel gelişimlerinin 5 yıla kadar etkilenmediği saptanmıştır (bkz. bölüm 4.8). Bununla birlikte, transfüzyonel aşırı demir yükü olan pediyatrik hastaların tedavisinde genel önlem olarak, vücut ağırlığı, boy ve cinsel gelişim, tedaviden önce ve düzenli aralıklarla (12 ayda bir) izlenmelidir.

Kardiyak disfonksiyon, şiddetli demir aşırı yükünün bilinen bir komplikasyonudur. FEROUT ile uzun süreli tedavi sırasında aşırı demir yüklemesi olan hastalarda kardiyak fonksiyon izlenmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Deferasiroks'un diğer demir şelatörleriyle birlikte güvenliliği sağlanamamıştır. Bu nedenle, diğer demir şelatör terapileri ile kombine edilmemelidir (bkz. bölüm 4.3).

Yiyecekler ile etkileşim

Deferasiroks film kaplı tabletlerin C_{maks} değerleri yağ oranı yüksek bir yiyecek ile birlikte alındığında (% 29 oranında) artmıştır. FEROUT film kaplı tabletler, tercihen her gün aynı saatte aç karnına veya hafif bir öğünde alınabilir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

FEROUT'un sistemik maruziyetini azaltabilecek ajanlar

Deferasiroks metabolizması UGT enzimlerine bağlıdır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada deferasiroks (30 mg/kg'lık tekli doz, suda dağılabilen tablet formülasyonu) ve güçlü UGT rifampisin (600 mg/gün tekrarlanan doz) eşzamanlı uygulanması deferasiroks maruziyetinde % 44 azalma ile sonuçlanmıştır (% 90 GA: % 37-% 51). Bu nedenle, FEROUT'un güçlü UGT inhibitörü rifampisinin indükleyicileri (örneğin rifampisin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir) ile birlikte kullanımı, FEROUT etkililiğinde bir azalmaya neden olabilir. Hastanın serum ferritini, kombinasyon sırasında ve sonrasında izlenmeli ve gerekirse FEROUT'un dozu ayarlanmalıdır.

Enterohepatik döngünün düzeyini belirlemek için yapılan mekanistik bir çalışmada, kolestramin deferasiroks maruziyetini anlamlı olarak azaltmıştır (bkz. bölüm 5.2).

Midazolam ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer ajanlarla etkileşim

Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada, deferasiroks dispersiyon haline getirilebilen tabletlerin ve midazolamın (CYP3A4 prob substratı) eşzamanlı olarak verilmesi, midazolam maruziyetinin % 17 oranında (% 90 GA: % 8-% 26) azalmasına neden olmuştur. Klinik ortamda, bu etki daha belirgin olabilir. Bu nedenle, etkinlikte azalma olasılığına bağlı olarak, deferasiroks CYP3A4 aracılığı ile metabolize olan maddelerle (örn., siklosporin, simvastatin, hormonal kontraseptif ajanlar, bepridil, ergotamin) birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

CYP2C8 tarafından metabolize edilen repaglinid ve diğer ajanlarla etkileşim

Sağlıklı gönüllüler ile yapılan bir çalışmada, orta derecede bir CYP2C8 inhibitörü olan deferasiroksun (günde 30 mg/kg, suda dağılabilen tablet formülasyonu), bir CYP2C8 substratı repaglinid 0,5 mg tek doz ile birlikte uygulanması, repaglinid EAA'nı yaklaşık 2-3 kat (% 90 CI [2,03-2,63]), C_{maks} 'ını yaklaşık 1,6 kat (% 90 CI [1,42-1,84]) artırmıştır.

Repaglinid için 0,5 mg'dan daha yüksek dozlarda etkileşim gösterilmediği için, deferasiroks ile repaglinidin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Kombinasyon gerekli görünüyorsa, dikkatli klinik ve kan şekeri izlemi yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.4). Deferasiroks ile paklitaksel gibi diğer CYP2C8 substratları arasındaki etkileşim hariç tutulamaz.

Teofilin ve CYP1A2 tarafından metabolize edilen diğer ajanlarla etkileşim

Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada, bir CYP1A2 inhibitörü olan deferasiroks (suda dağılılabilen formülasyonunun 30 mg/kg/gün tekrarlanan dozu) ve CYP1A2 substratı teofilinin (120 mg'lık tek doz) eşzamanlı uygulaması, teofilinin EAA değerinde % 84'lük bir artışla sonuçlanmıştır (% 90 GA: % 73 ila % 95). Tek doz C_{maks} etkilenmezken, kronik dozlama ile teofilin C_{maks} değerinde bir artış beklenmektedir. Bu nedenle, deferasiroks ile teofilinin eşzamanlı kullanımı önerilmez. Deferasiroks ve teofilin eşzamanlı olarak kullanılırsa, teofilin konsantrasyonunun izlenmesi ve teofilin dozunun azaltılması düşünülmelidir. Deferasiroks ve diğer CYP1A2 substratları arasındaki etkileşim dışlanamaz. Daha çok CYP1A2 ile metabolize edilen ve dar bir terapötik indekse sahip olan maddeler için (ör. klozapin, tizanidin), teofilin için yapılan aynı öneri geçerlidir.

Diğer bilgiler

Deferasiroks ve alüminyum içeren antasid preparatlarının eşzamanlı uygulanması resmi olarak incelenmemiştir. Deferasiroks, alüminyum için demirden daha düşük bir afiniteye sahip olmasına rağmen, deferasiroks tabletlerinin alüminyum içeren antasit preparatları ile alınması önerilmez.

Deferasiroks'un, ülserojenik potansiyeli bilinen NSAİİ'ler (yüksek dozda asetil salisilik asit dahil), kortikosteroidler veya oral bisfosfonatlar gibi maddelerle eş zamanlı olarak kullanılması, gastrointestinal toksisite riskini arttırabilir (bkz. bölüm 4.4). Deferasiroks'un antikoagülanlarla birlikte uygulanması da gastrointestinal hemoraji riskini arttırabilir. Deferasiroks bu maddelerle birlikte kullanıldığı zaman yakın klinik izleme gereklidir.

Deferasiroks ve busulfanın birlikte uygulanması, busulfan maruziyetinde (AUC) bir artışa neden olmuştur, ancak etkileşimin mekanizması belirsizliğini korumaktadır. Mümkünse, doz ayarlaması için bir busulfan test dozunun farmakokinetiğinin (AUC, klirens) değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim açısından özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim açısından pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

FEROUT, hormonal kontraseptiflerin etkisini azaltabilir (bkz. bölüm 4.5.). Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınların, FEROUT kullanırken kontrasepsiyon için ilave veya alternatif hormonsuz yöntemler kullanmaları önerilir.

Gebelik dönemi

Önlem olarak FEROUT gebelerde, açıkça gerekli olmadığı sürece kullanılmamalıdır.

Deferasiroksun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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 FEROUT tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına /tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve FEROUT tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. FEROUT kullanan annelerin, bebeklerini emzirerek beslemeleri önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite:

İnsanlar için fertilite verisi yoktur. Günlük 75 mg/kg'a kadar oral dozlarda (mg/m² bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 0,9 katı) deferasiroksun erkek ve dişi sıçanların fertilite ve üreme performansında herhangi bir istenmeyen etkisinin olmadığı görülmüştür (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FEROUT'un araç ve makine kullanımı üzerinde az bir etkisi vardır. Ender görülen bir advers etki olarak baş dönmesi (sersemlik hali) bildiren hastalar araç veya makine kullanırken ihtiyatlı olmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Deferasiroks suda dağılılabilen tabletlerle yürütülen klinik çalışmalarda, kronik tedavi sırasında yetişkin ve pediatrik hastalarda en sık bildirilen reaksiyonlar; gastrointestinal rahatsızlıklar (özellikle bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı) ve döküntüdür. Diyare 2 ila 5 yaşındaki pediatrik hastalarda ve yaşlı hastalarda daha yaygın şekilde bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar doza bağlı olup, çoğunlukla hafif ila orta şiddetli ve genellikle geçici niteliktedir ve çoğunlukla tedavi devam etse bile iyileşmektedir.

Klinik çalışmalar sırasında hastaların yaklaşık % 36'sında serum kreatininde doza bağlı artışlar meydana gelmiş ancak bunların çoğu normal aralıkta kalmıştır. Beta talasemi ve demir aşırı yüklemesi olan pediatrik ve yetişkin hastalarda tedavinin birinci yılında ortalama kreatinin klirensinde düşüşler gözlenmiştir ancak bu değerlerin tedavinin takip eden yıllarında daha fazla düşmediğine dair kanıtlar mevcuttur. Karaciğer transaminazlarında yükselmeler bildirilmiştir. Böbrek ve karaciğer parametreleri için güvenlik takipleri önerilir. İşitsel (duymada azalma) ve oküler (lens opasiteleri) bozukluklar yaygın değildir ve yıllık muayeneler de önerilir (bkz. bölüm 4.4).

Deferasiroks kullanımı ile Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve eozinofili ve sistemik semptomları içeren ilaç reaksiyonu (DRESS) dahil olmak üzere yaşamı şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların tablolanmış listesi

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 ¹ , trombositopeni ¹ , anemi kötüleşmesi ¹ , nötropeni ¹
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Bilinmiyor:	Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi ve anjiyoödem dahil) ¹
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Bilinmiyor:	Metabolik asidoz ¹
Psikiyatrik hastalıklar	
Yaygın olmayan:	Anksiyete, uyku bozukluğu
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın olmayan:	Baş dönmesi (sersemlik hali)
Göz hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Katarakt, makülopati
Seyrek:	Optik nörit
Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Sağırılık
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Yaygın olmayan:	Larinkste ağrı
Gastrointestinal hastalıklar	
Yaygın:	İshal, kabızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, karında şişkinlik, dispepsi
Yaygın olmayan:	Gastrointestinal hemoraji, gastrik ülser (çoklu ülserler dahil), duodenal ülser, gastrit
Seyrek:	Özofajit
Bilinmiyor:	Gastrointestinal perforasyon ¹ , akut pankreatit ¹
Hepato-bilier hastalıklar	
Yaygın:	Transaminazlarda artış
Yaygın olmayan:	Hepatit, kolelityazis
Bilinmiyor:	Karaciğer yetmezliği ^{1, 2}
Deri ve deri-altı doku hastalıkları	
Yaygın:	Döküntü, kaşıntı
Yaygın olmayan:	Pigmentasyon bozukluğu
Seyrek:	Eozinofili ve sistemik semptomların (DRESS) eşlik ettiği ilaç reaksiyonları

Bilinmiyor:	Stevens-Johnson Sendromu ¹ , lökositoklastik vaskülit ¹ , ürtiker ¹ , eritema multiforme ¹ , alopesi ¹ , toksik epidermal nekroliz (TEN) ¹
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Çok yaygın:	Kan kreatinin düzeylerinin yükselmesi
Yaygın:	Proteinüri
Yaygın olmayan:	Renal tübüler bozukluk ² (Edinsel Fanconi sendromu), glikozüri
Bilinmiyor:	Akut renal bozukluk ^{1,2} , tübülointerstisyel nefrit ¹ , nefrolitiyazis ¹ , renal tübüler nekroz ¹
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Yaygın olmayan:	Ateş, ödem, bitkinlik

¹ Pazarlama sonrası deneyimi sırasında yan etkiler bildirilmiştir. Bunlar, tıbbi ürüne maruz kalma sıklığını veya nedensel ilişkiyi güvenilir bir şekilde tespit etmenin her zaman mümkün olmadığı spontane raporlardan oluşmaktadır.

² Hiperamonyemik ensefalopati bağlamında bilinç düzeyinde değişikliklerle ilişkili ciddi durumlar bildirilmiştir.

Belirtilen yan etkilerin tanımlanması

Safra kesesi taşları ve buna bağlı biliyer bozukluklar hastaların yaklaşık % 2'sinde rapor edilmiştir. Karaciğer transaminazlarının yükselmesi hastaların % 2'sinde bir advers etki olarak rapor edilmiştir. Hepatit düşündüren, normal üst sınırdan 10 kat daha yüksek transaminaz yükselmeleri, (% 0,3) nadirdir. Pazarlama sonrası deneyimlerde özellikle önceden var olan karaciğer sirozlu hastalarda deferasiroks suda dağılabilen tablet ile bazen ölümcül seviyede olan karaciğer yetmezliği bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4). Pazarlama sonrası metabolik asidoz raporları bulunmaktadır. Bu hastaların büyük çoğunluğunda renal bozukluk, renal tübülopati (Fanconi sendromu) veya diyare ya da asit baz dengesi bozukluğunun bilinen bir komplikasyon olduğu rahatsızlıklar mevcuttur (bkz. bölüm 4.4). Safra ile ilgili altta yatan durumların dokümanite edilmediği ciddi akut pankreatit vakaları gözlenmiştir. Diğer demir şelasyon tedavilerinde olduğu gibi, FEROUT ile tedavi edilen hastalarda yüksek frekans işitme kaybı ve mercekli opasiteler (erken katarakt) nadir olarak gözlenmektedir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Transfüzyona bağlı aşırı demir yüklemesinde kreatinin klirensi

Beş yıla kadar devam eden iki randomize ve dört açık etiketli çalışmada deferasiroks suda dağılabilen tabletle tedavi edilen ve transfüzyonel aşırı demir yüklemesi olan 2102 yetişkin ve pediyatrik beta talasemi hastasını içeren bir retrospektif meta analizde, tedavinin ilk yılında ortalama kreatinin klirensindeki düşüş yetişkin hastalarda % 13,2 (% 95 GA: -% 14,4 ila -% 12,1; n=935) ve pediyatrik hastalarda % 9,9 (% 95 GA: -% 11,1 ila -% 8,6; n=1142) olmuştur. Beş yıla kadar süreyle takip edilen 250 hastada ortalama kreatinin klirens düzeylerinde daha fazla bir düşüş görülmemiştir.

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromlu hastalarda klinik çalışma

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları ve demir aşırı yüklemesi olan hastalarda yapılan 1 yıllık çalışmada (10 mg/kg/gün dozunda suda dağılabilen tablet), çalışma ilacıyla ilişkili en yaygın advers olaylar diyare (% 9,1), döküntü (% 9,1) ve bulantı (% 7,3) idi. Anormal serum kreatinin ve kreatinin klirens değerleri hastaların sırasıyla % 5,5 ve % 1,8’inde bildirilmiştir. Hastaların % 1,8’inde karaciğer transaminazlarında başlangıç düzeylerinin 2 katı ve normal üst sınırın 5 katı artışlar bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Yapılan iki klinik çalışmada deferasiroks ile tedavi edilen çocuk hastaların büyüme ve cinsel gelişimleri 5 yıla kadar etkilenmemiştir (bkz. bölüm 4.4).

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

Renal tübülopati daha çok deferasiroks ile tedavi edilen beta talasemili çocuklarda ve adolesanlarda bildirilmiştir. Pazarlama sonrası raporlarda, çocuklarda yüksek oranda Fanconi Sendromu kaynaklı metabolik asidoz vakaları meydana gelmiştir.

Özellikle çocuklarda ve ergenlerde akut pankreatit bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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 yükü olan talasemi hastalarında deferasiroks suda dağılabilen tablet formülasyonunun 80 mg/kg’lık tek dozları iyi tolere edilmiş ve yalnızca hafif bulantıya ve diyareye neden olmuştur.

Bulantı, kusma, baş ağrısı ve diyare, doz aşımının akut belirtileri olabilir. Doz aşımı tedavisinde 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 niteliği taşıyan deferasiroks, vücuttaki

demirin, öncelikle dışkı yoluyla vücuttan uzaklaştırılmasını artırır. Çinko ve bakır affinitesi düşük olan deferasiroks, bu metallerin sabit düşük serum seviyelerine neden olmaz.

Farmakodinamik etkiler:

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

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Klinik çalışmalar suda dağılabilen tablet formülasyonu ile yürütülmüştür.

FEROUT, 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. Beta-talasemi, orak hücreli anemi ve diğer doğuştan ya da edinsel anemileri (myelodisplastik sendromlar, Diamond-Blackfan sendromu, aplastik anemi ve ender görülen diğer anemiler) içeren hastalıklar, tranfüzyon gerektiren başlıca durumlardır.

Beta-talasemisi olan ve sık sık kan transfüzyonu uygulanan erişkin ve pediyatrik hastalarda günde 20 ve 30 mg/kg deferasiroks suda dağılabilen tablet formülasyonun 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 demir atılım oranları sırasıyla: demir alımı 1,02 (net demir dengesini gösterir) ve 1,67'dir (net demir uzaklaştırılmasını gösterir). Deferasiroks, daha başka anemileri olan, demir yükü mevcut hastalarda da benzer terapötik yanıtlar elde edilmesine neden olmuştur. Günde 10 mg/kg suda dağılabilen tablet formülasyonun 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. MRG kullanan sınırlı klinik veriler (başlangıçta kardiyak fonksiyonu normal olan 29 hasta) deferasiroksun 10-30 mg/kg/gün (suda dağılabilen tablet formülasyonu) dozda 1 yıl süreyle uygulanmasının kalpteki demir seviyelerini de azaltabileceğini göstermektedir (ortalama olarak, MRI T2*, 18,3 milisaniyeden 23,0 milisaniyeye yükselmiştir).

Beta-talasemi ve transfüzyonel demir aşırı yükü olan 586 hastada yapılan pivotal karşılaştırmalı çalışmanın temel analizi, toplam hasta popülasyonunda deferasiroks suda dağılabilen tabletlerin deferoksamine eşit etkinliğini göstermemiştir. Bu çalışmanın post-hoc analizi, deferasiroks suda dağılabilen tablet (20 ve 30 mg/kg) veya deferoksamin (35 ila ≥ 50 mg/kg) ile tedavi edilen, karaciğer demir konsantrasyonu ≥ 7 mg Fe/g ka olan hasta alt grubunda, eşit etkinlik kriterlerinin sağlandığını göstermiştir. Ancak, deferasiroks suda dağılabilen tablet (5 ve 10 mg/kg) veya deferoksamin (20 ila 35 mg/kg) ile tedavi edilen, karaciğer demir konsantrasyonu < 7 mg Fe/g ka olan hastalarda, iki şelatörün dozlamasındaki dengesizlikten dolayı eşit etkinlik

gösterilememiştir. Bu dengesizlik deferoksamin alan hastaların, protokolde belirtilen dozdan daha yüksek olsa dahi çalışma öncesi dozlarını almaya devam etmelerine izin verilmesinden dolayı meydana gelmiştir. Bu pivotal çalışmaya 6 yaşından küçük elli altı hasta katılmış ve bunların 28'i deferasiroks suda dağılabilen tablet almıştır.

Klinik öncesi ve klinik araştırmalardan, deferasiroks suda dağılabilen tabletlerin 2:1'lik bir doz oranında (deferasiroks suda dağılabilen tablet dozu sayısal olarak deferoksamin dozunun yarısıdır) kullanıldığında deferoksamin kadar etkin olabileceği görülmüştür. Deferasiroks film kaplı tabletler için, 3:1'lik bir doz oranı düşünülebilir (yani, deferoksamin dozunun sayısal olarak üçte biri olan deferasiroks film kaplı tabletlerin bir dozu). Bununla birlikte, bu doz önerisi klinik çalışmalarda prospektif olarak değerlendirilmemiştir.

Buna ek olarak, çeşitli nadir anemiler veya orak hücre hastalığına sahip karaciğer demir konsantrasyonu ≥ 7 mg Fe/g ka olan hastalarda, deferasiroks suda dağılabilen tabletlerin 20 ila 30 mg/kg'a kadar olan dozları, beta-talasemili hastalarda elde edilenlere kıyaslanabilir şekilde karaciğer demir konsantrasyonunda ve serum ferritininde bir azalma sağlamıştır.

Transfüzyonel hemosiderozlu 2 ila 6 yaş arasındaki 267 çocuğun deferasiroks tedavisi aldığı 5 yıllık bir gözlemsel çalışmada, 2 ila 6 yaş arasındaki pediatrik hastalarda genel yetişkin ve yaşlı pediatrik popülasyona kıyasla (≥ 2 ardışık durumda serum kreatininindeki % 33 üzeri ve normalin üst sınırın üzerindeki (% 3,1) artışlar ve alanin aminotransferazın (ALT) normalin üst sınırının (% 4,3) 5 katından fazla yükselmesi dahil) deferasiroks'un güvenlik ve tolerabilite profilinde klinik olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Çalışmayı tamamlayan 145 hastanın ALT ve aspartat aminotransferaz düzeylerinde bir defalık artış durumları % 20,0 ve % 8,3 olarak bildirilmiştir.

Deferasiroks film kaplı ve suda dağılabilen tabletlerin, güvenliliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, transfüzyona bağlı talasemisi veya miyeleodisplastik sendromu olan 173 erişkin ve pediatrik hastaya, 24 hafta tedavi uygulanmıştır. Film kaplı ve suda dağılabilen tabletler için karşılaştırılabilir bir güvenlik profili gözlenmiştir.

1 yıllık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları ve demir aşırı yükü olan hastalarda deferasiroks suda dağılabilen tablet ile tedavi değerlendirilmiştir. Çalışmada iki farklı deferasiroks suda dağılabilen tablet rejiminin (5 ve 10 mg/kg/günlük başlangıç dozu, her bir kolda 55 hasta) ile eşlenen plasebonun (56 hasta) etkililiği karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 145 yetişkin ve 21 pediatrik hasta kaydedilmiştir. Birincil etkililik parametresi karaciğer demir konsantrasyonunda (KDK) 12 aylık tedaviden sonra başlangıca göre meydana gelen değişiktir. İkincil etkililik parametrelerinden biri başlangıç ve dördüncü çeyrek arasında serum ferritinindeki değişiktir. 10 mg/kg/günlük başlangıç dozunda, deferasiroks suda dağılabilen tablet toplam vücut demir göstergelerinde azalmalara yol açmıştır. Ortalamada karaciğer demir konsantrasyonu deferasiroks suda dağılabilen tablet ile tedavi edilen hastalarda (başlangıç dozu 10 mg/kg/gün) 3,80 mg Fe/g ka azalmış ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda 0,38 mg Fe/g ka artmıştır ($p < 0,001$). Ortalamada, serum ferritini deferasiroks suda dağılabilen tablet ile tedavi edilen hastalarda (başlangıç dozu 10 mg/kg/gün)

222,0 mikrogram/L azalırken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda 115 mikrogram/L artırmıştır (p<0,001).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Deferasiroks film kaplı tabletler, deferasiroks suda dağılabilen tablet formülasyonuna göre daha yüksek biyoyararlanım göstermektedir. Dozun ayarlanmasından sonra, film kaplı tablet formülasyonu (360 mg dozda), açlık koşulları altında plazma konsantrasyon zaman eğrisinin (EAA) altındaki ortalama bölgeye göre deferasiroks suda dağılabilen tabletlere (500 mg dozuna) eşdeğerdir. C_{maks} % 30 artış gösterse de (% 90 CI: % 20,3-% 40,0); klinik maruziyet / yanıt analizi, böyle bir artışın klinik olarak ilgili etkilerine dair hiçbir kanıt ortaya koymamıştır.

Emilim:

Deferasiroks (suda dağılabilen tablet formülasyonu), oral uygulamadan sonra emilmiş ve maksimum plazma konsantrasyonuna kadar geçen medyan süre (t_{maks}) yaklaşık 1,5 ila 4 saat olmuştur. Deferasiroksun (suda dağılabilen tablet formülasyonu) mutlak biyoyararlanımı (EAA), bir intravenöz doza kıyasla yaklaşık % 70 olmuştur. Film kaplı tablet formülasyonunun mutlak biyoyararlanımı belirlenmemiştir. Deferasiroks film kaplı tabletlerin biyoyararlanımı suda dağılabilen tabletlere kıyasla % 36 daha fazladır.

Film kaplı tabletlerin açlık koşullarında ve düşük yağlı (<% 10 kalorili yağ içeriği) veya yüksek yağlı (>% 50 kalorili yağ içeriği) bir yemek ile sağlıklı gönüllülere uygulanmasını içeren bir gıda etkileşim çalışması, düşük yağlı bir yemekten sonra EAA ve C_{maks} 'ın biraz azaldığını göstermiştir (sırasıyla % 11 ve % 16). Yüksek yağlı bir yemekten sonra EAA ve C_{maks} artmıştır (sırasıyla % 18 ve % 29). Formülasyondaki değişiklikten dolayı ve yüksek yağlı bir yemek etkisinden dolayı C_{maks} 'daki artışlara ilave olabilir ve bu nedenle film kaplı tabletlerin aç karnına veya hafif bir yemekle alınması önerilir.

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

Deferasiroks, esas olarak UGT1A1 tarafından ve daha az olarak UGT1A3 tarafından glukuronize edilir. Deferasiroksun insanlarda CYP450 aracılığıyla gerçekleşen (oksidatif) metabolizması, minör düzeyde (dozun yaklaşık % 8'i) gibi görünmektedir. Deferasiroks metabolizmasının hidroksiüre tarafından, *in vitro* inhibisyonu gözlenmemiştir.

Eliminasyon:

Deferasiroks ve metabolitleri vücuttan öncelikle (dozun % 84'ü) feçes yoluyla uzaklaştırılır. Deferasiroksun ve metabolitlerinin böbrekler yoluyla uzaklaştırılan kısmı azdır (dozun % 8'i). Eliminasyon yarılanma-ömrü ($t_{1/2}$) ortalama 8–16 saat arasında değişmektedir. Deferasiroksun safrayla atılmasında MRP2 ve MXR taşıyıcılar (BCRP) rol alır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Kararlı durum halinde deferasiroksun C_{maks} and $EAA_{0-24saat}$ değerleri dozla yaklaşık olarak lineer bağlantılı şekilde artar. Birden fazla doza maruz kalma üzerine, birikim faktörü 1,3 ila 2,3 arasında artmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

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

Karaciğer / Böbrek yetmezliği:

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

Tek doz 20 mg/kg deferasiroks suda dağılılabilen tablet kullanılan bir klinik çalışmada, ortalama maruziyet normal karaciğer fonksiyonuna sahip gönüllülere göre hafif şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf A) olan gönüllülerde % 16 ve orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf B) olan gönüllülerde % 76 artmıştır.

Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde deferasiroksun ortalama C_{maks} değeri, % 22 artmıştır. Maruziyet, şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalardan birinde 2,8 kat artmıştır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

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

In vitro genotoksite 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 transgenik 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

Mikrokristalin Selüloz PH 101, Krosprovidon, Povidon K-30, Poloksamer 188, Mikrokristalin Selüloz PH 102, Kolloidal Silikon Dioksit, Magnezyum Stearat, Aquarius Preferred HSP BPP317063 Blue

6.2. Geçimsizlikler

Geçersizdir.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PE/PVDC, alüminyum blisterler

30 Film Kaplı Tablet

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

ALİ RAİF İLAÇ SANAYİ. A.Ş.

Yeşilce Mahallesi

Doğa Sokak No:4

34418 Kağıthane / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2018/230

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

27.04.2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ